

Martina Majstorović

Mogućnosti liječenja poremećaja spavanja

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Farmakologija, Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Zavodu za farmakologiju pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Lidije Bach-Rojecky.

Zahvaljujem se izv. prof. dr. sc. Lidiji Bach-Rojecky na strpljenju, razumijevanju i ljubaznosti koje je pokazala u svom mentorstvu.

Posebno hvala mojim roditeljima i Dini na podršci koju su mi pružali tijekom cijelog studija.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. POREMEĆAJI SPAVANJA.....	1
1.2. FAZE SPAVANJA.....	2
1.3. VRSTE POREMEĆAJA SPAVANJA.....	4
1.3.1. NESANICA.....	5
1.3.2. SINDROM NEMIRNIH NOGU.....	7
1.3.3. NOĆNA APNEJA.....	8
1.3.4. NARKOLEPSIJA.....	9
1.3.5. HODANJE U SNU.....	10
1.3.6. OSTALI POREMEĆAJI SPAVANJA.....	11
2. OBRAZLOŽENJE TEME.....	12
3. MATERIJALI I METODE.....	13
4. REZULTATI I RASPRAVA.....	14
4.1. REZULTATI ANKETNOG ISTRAŽIVANJA.....	14
4.2. NEFARMAKOLOŠKE METODE.....	19
4.2.1. KOGNITIVNO-BIHEVIORALNA TERAPIJA.....	20
4.3. BILJNI I PRIRODNI PREPARATI.....	21
4.3.1. VALERIJANA.....	22
4.3.2. MATIČNJAK.....	24
4.3.3. HMELJ.....	25
4.3.4. PASIFLORA.....	27
4.3.5. KAVA-KAVA.....	28
4.3.6. OSTALI PREPARATI- LAVANDA, KAMILICA, MAGNEZIJ.....	30
4.4. FARMAKOLOŠKA TERAPIJA.....	32
4.4.1. MELATONIN.....	33
4.4.1.1. RAMELTEON.....	36
4.4.1.2. TASIMELTEON.....	37
4.4.2. BENZODIAZEPINI.....	38
4.4.2.1. DIAZEPAM.....	42
4.4.2.2. MIDAZOLAM.....	44
4.4.2.3. NITRAZEPAM.....	46
4.4.2.4. FLURAZEPAM.....	47

4.4.3. NEBENZODIAZEPINSKI AGONISTI BENZODIAZEPINSKOG VEZNOG MJESTA (Z-LIJEKOVI).....	49
4.4.3.1. ZOLPIDEM.....	50
4.4.3.2. ZALEPLON.....	52
4.4.4. BARBITURATI.....	54
4.4.6. ANTAGONISTI OREKSINSKIH RECEPTORA.....	55
4.4.5. AGONISTI DOPAMINA.....	57
4.4.7. OSTALI LIJEKOVI ZA LIJEČENJE POREMEĆAJA SPAVANJA.....	58
4.5. BUDUĆNOST TERAPIJE.....	60
4.6. ULOGA LJEKARNIKA U TERAPIJI NESANICE.....	61
5. ZAKLJUČAK.....	62
6. LITERATURA.....	64
7. SAŽETAK.....	72
8. PRILOZI.....	73
9. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA	

1.UVOD

1.1.POREMEĆAJI SPAVANJA

Spavanje je jedna od esencijalnih ljudskih potreba, omogućava nam normalno funkcioniranje tijekom dana, izvršavanje svakodnevnih obaveza i zadataka, preživljavanje i dobro zdravlje. Danas sve više ljudi ima probleme sa spavanjem, a uzroci mogu biti stres, prevelika konzumacija kofeina, jakih začina i monatrijevog-glutamata, kao i nuspojava lijekova. Nedostatak sna može dovesti do ozbiljnih psihičkih i tjelesnih posljedica. Zbog kroničnog manjka sna mogu se razviti bolesti kardiovaskularnog sustava, ali i povećati smrtnost. Potrebe za spavanjem su individualne i značajno se razlikuju od pojedinca do pojedinca. Zdrave odrasle osobe prosječno trebaju svakog dana između četiri i devet sati sna. Normalno stanje bi bilo uvijek se osjećati odmoreno nakon sna i zadržati taj osjećaj tijekom dana.

U Sjedinjenim američkim državama, Europi i Australiji učestalost nesanice kao najčešćeg poremećaja spavanja iznosi od 10 do 49%, kronična nesanica ima učestalost 10-20%, a vrlo teška nesanica javlja se u 3-9% opće populacije. Od nesanice najčešće pate žene i starije osobe. (Hodoba, 2002) Podaci iz istraživanja provedenog 2015.godine pokazuju porast poremećaja spavanja pri čemu jedna trećina Amerikanaca pati od nekog poremećaja spavanja tijekom života, pri čemu te probleme ozbiljnima smatra 17% odraslih, a čak 20% ih pati od kronične nesanice. (Lubit i sur., 2015)

U Hrvatskoj, prema rezultatima istraživanja Centra za poremećaje spavanja i budnosti zagrebačke Klinike Vrapče iz 2015. godine, proizlazi da oko 26% građana pati od nesanice, 15% od lakšeg, a 11% od težeg oblika. Kao najčešći uzroci se navode: zloupotreba lijekova za spavanje, česti stres i siromaštvo, a podjednako se loše spava u gradu i na selu. (Hodoba, 2015)

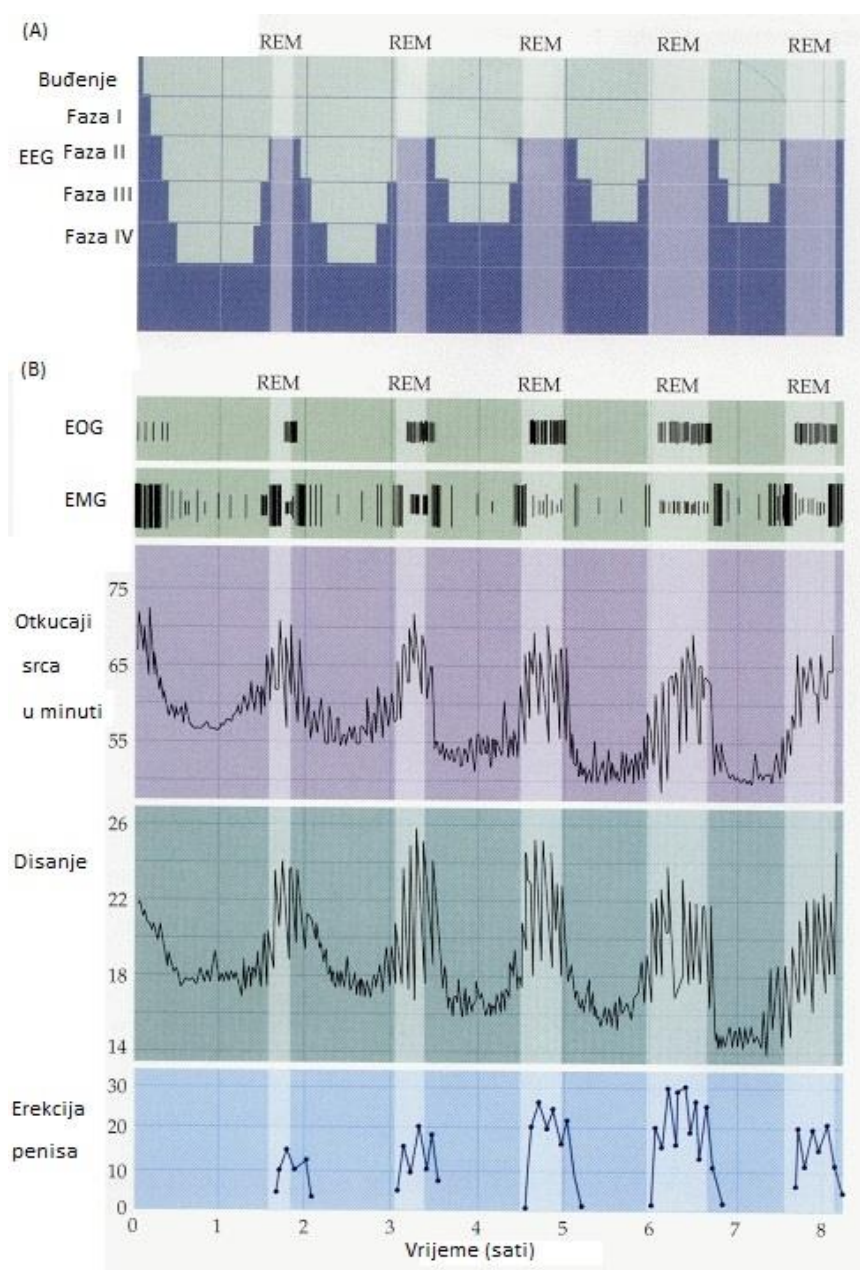
Sve skrivene uzroke poremećaja spavanja potrebno je prepoznati i riješiti da bi se smanjile posljedice. Ciljevi liječenja moraju biti usmjereni unaprjeđenju trajanja i kvalitete spavanja, smanjenju umora i pospanosti tijekom dana, poboljšanju kvalitete života i funkcioniranja te smanjenju nuspojava lijekova i dodataka prehrani. (Banić, 2017)

1.2. FAZE SPAVANJA

Cirkadijalni ritam (lat. *circa dies*- oko dana) je uglavnom povezan s izmjenom dana i noći, određuje ponajprije izmjenu aktivnosti i odmora. (Hodoba, 2002) Spavanje se sastoji od nekoliko stadija, od kojih se svaki ponavlja pet do šest puta tijekom noći. Tijekom normalnog ciklusa spavanja različiti neuronski sustavi su aktivirani odnosno deaktivirani. Nathaniel Kleitman i Eugene Aserinsky su 1953.godine putem elektroencefalografskog snimanja (EEG) otkrili da postoje različite faze sna. Razlikujemo I. i II.fazu u površnom spavanju, III. i IV. fazu u dubokom spavanju te REM (engl. *rapid eye movement*) fazu u kojoj se sanja (Hodoba, 2002). Iz faze I sna osoba se lako budi, faza II je karakterizirana daljnjim smanjenjem frekvencije EEG valova i povećanjem njihove amplitude, tijekom faze III amplituda nisko-frekventnih valova raste još više, a u najdubljem stadiju sna, fazi IV EEG aktivnost je nisko-frekventna, a amplitude valova su visoke te je osobu najteže probuditi iz te faze sna. Navedena četiri stadija spavanja se zajedničkim imenom nazivaju non-REM. REM je zasebna faza spavanja tijekom koje EEG snimka više sliči onoj koja je snimljena u budnom stanju. (Purves i sur., 2001)

Za REM fazu je vezana desinkronizacija moždane aktivnosti u EEG-u, koja više sliči nekim oblicima te aktivnosti u budnome stanju ili posve površnom spavanju, dok je prag podražaja jednako ili gotovo jednako visok kao i u dubokom sporovalnom spavanju. (Hodoba, 2002) Zato je ova faza spavanja nazvana paradoksalno spavanje, u kojem osoba sanja. U prosjeku se REM faza ponavlja četiri puta tijekom sna, s tim da svaki idući put traje duže. Stadiji spavanja se neprestano ponavljaju pa se tako nakon REM faze osoba ponovno vraća u stanje kratke budnosti i u sva stanja od I. do IV. faze. Tijekom REM faze tonus mišićne mase je smanjen, a arterijski tlak, srčana frekvencija, temperatura, disanje i metabolizam su povećani. (Banić, 2017). Dominantna razlika između površnog i dubokog spavanja je u tome što je u dubokom spavanju izraženo usporenje moždanog ritma s visoko-voltažnim delta-valovima frekvencije 0,5-3,5 Hz. Zbog toga se duboko spavanje kod ljudi naziva i sporovalno spavanje, tj. SWS (engl. *Slow Wave Sleep*). (Hodoba, 2002)

Tipično osmosatno spavanje svake noći se sastoji od nekoliko krugova u kojima se izmjenjuju non-REM i REM faze spavanja. Mozak je poprilično aktivan tijekom sna. Učestalost REM faze spavanja se starenjem smanjuje pa tako nakon rođenja iznosi oko osam sati, s 20 godina pada na dva sata, a sa 70 godina iznosi samo 45 min. (Purves i sur., 2001)



Slika 1. Fiziološke promjene na muškom dobrovoljcu tijekom 8-satnog spavanja (Purves i sur., 2001)

Na dijelu A na slici 1 su prikazani stadiji spavanja i njihovo trajanje. Jasno se vidi cirkuliranje između stadija i povratak iz najdubljih faza sna u površne stadije. Također, vidi se produljenje trajanja REM faze sna, koja na početku spavanja iznosi oko deset minuta, a kasnije raste između 30 i 60 minuta. Na dijelu B slike su prikazani elektro-okulogram (EOG) i elektromiogram (EMG). Nekoliko sporih okretaja očiju je zabilježeno na početku stadija I, a svi ostali su evidentirani u REM fazi spavanja. EMG prikazuje pomicanja mišića vrata, promjene mišićnih i autonomnih funkcija, a najveća EMG aktivnost bilježi se na početku

spavanja i prije samog buđenja. Brzina otkucaja srca (otkucaji po minuti) i disanja (udasi po minuti) su spori pri non-REM fazi spavanja, a drastično porastu tijekom REM faze, skoro do razine na kojoj su u budnom stanju. Na zadnjem grafikonu je prikaz erekcije penisa koja se događa samo tijekom REM faze. (Purves i sur., 2001)

1.3. VRSTE POREMEĆAJA SPAVANJA

Osnovna podjela poremećaja spavanja prema Hodobi je sljedeća:

- I. Poremećaji uspavljivanja i održavanja spavanja - glavni primjeri su nesanice, zatim periodični pokreti ekstremiteta i sindrom nemirnih nogu
- II. Poremećaj održavanja dnevne budnosti - glavni primjeri su hipersomnije zbog smetnji disanja tijekom spavanja (noćna apneja) i narkolepsija
- III. Poremećaji rasporeda budnost-spavanje - glavni primjer je *jet lag* sindrom
- IV. Poremećaji spavanja povezani s pojedinim stadijima spavanja i/ili djelomičnim buđenjem - glavni primjeri su parasomnije (uključuju somnambulizam ili mjesečarenje, noćni strah i noćno mokrenje)

International Classification of Sleep Disorders (ICSD) je 1990.godine uz pomoć Američkog udruženja za poremećaje spavanja (American Sleep Disorders Association, ASDA), europskog, japanskog i latinoameričkog udruženja za istraživanje spavanja (European Sleep Research Society, Japanese Society of Sleep Research, Latin American Sleep Society) objavila klasifikaciju poremećaja spavanja. Ta ICSD klasifikacija je bila u širokoj upotrebi do 2005.godine kada je ažurirana. U današnjoj drugoj verziji (ICSD-2) postoji osam glavnih skupina unutar kojih je raspoređen 81 poremećaj povezan sa spavanjem. (Thorpy, 2012)

Glavne skupine poremećaja spavanja su sljedeće:

- 1. *The insomnias* – nesanice
- 2. *The sleep-related breathing disorders* – poteškoće sa disanjem koje utječu na spavanje
- 3. *The hypersomnias of central origin* – hipersomnije centralnog porijekla
- 4. *The circadian rhythm sleep disorders* – poremećaji cirkadijarnog ritma
- 5. *The parasomnias* – parasomnije
- 6. *The sleep-related movement disorders* – poteškoće sa spavanjem uzrokovane nekontroliranim pokretima
- 7. *Isolated symptoms, apparently normal variants and unresolved issues* – izolirani simptomi
- 8. *Other sleep disorders* – ostali poremećaji spavanja

1.3.1. NESANICA

Insomnija ili nesanica je najčešći poremećaj spavanja. Karakterizira ga otežano uspavljivanje (usnivanje) i problemi s održavanjem sna zbog čestih buđenja tijekom noći, unatoč dobrim uvjetima za spavanje. Iako osoba može spavati dovoljan broj sati, budi se umorna, razdražljiva i neispavana, sa smetnjama u koncentraciji, bolovima u mišićima. Osobe koje pate od nesanice mogu biti podložne infekcijama, mišićno-koštanoj boli, gastritisu i ulkusu želuca, ali i nekim kroničnim bolestima. (Hodoba, 2002)

VRSTE NESANICE

Prolazna nesanica može trajati nekoliko noći do tri tjedna, a glavni su joj uzroci stresni događaji, akutne bolesti, poremećaj u higijeni spavanja ili poremećaj dnevnoga ritma. Takav tip nesanice nestaje kad nestane i njen uzrok. Dovoljno je primijeniti higijenske mjere spavanja poput odlaska na spavanje i buđenja svaki dan u isto vrijeme, izbjegavanja kofeina i alkohola, nikotina i teške hrane, uvođenja umjerene tjelesne aktivnosti.

Dugotrajna nesanica može trajati mjesecima ili godinama, a često je vezana uz neku već postojeću psihičku bolest (depresija, shizofrenija, opsesivno-kompulzivni poremećaj), kardiovaskularne bolesti, bolesti dišnog i probavnog sustava, artritis, Parkinsonova bolest, te korištenje određenih lijekova koji mogu uzrokovati ili pogoršati nesanicu (antidepresiva, psihostimulansa, beta-blokatora, bronhodilatatora, kortikosteroida). Najčešće se javlja kod starijih osoba i kod žena. Takav tip nesanice zahtjeva medicacijsko liječenje. Nesanica se može javiti i u sklopu drugih poremećaja spavanja- zbog apneje u snu, sindroma nemirnih nogu ili periodičnih nevoljnih pokreta svih ekstremiteta te zbog poremećaja cirkardijarnoga ritma. (Hodoba, 2002)

S obzirom na trajanje, možemo ju podijeliti na tri vrste: prolazna, kratkotrajna i kronična. Prolazna nesanica traje kraće od tjedan dana, kratkotrajna od jednog do tri tjedna, a kronična nesanica traje dulje od tri tjedna i obično je rezultat pridruženih bolesti, psihijatrijskih poremećaja ili zloupotrebe narkotika. S obzirom na uzrok nastanka nesanice može se podijeliti na primarnu i sekundarnu. Od primarne nesanice pate osobe koje nedovoljno spavaju barem jedan mjesec, a uzroci nisu neki drugi poremećaji spavanja, pridružena bolest niti upotreba lijekova kao kod sekundarne nesanice. (Banić, 2017)

DIJAGNOZA NESANICE

Dijagnoza nesanice se postavlja na temelju uzete anamneze, specijaliziranih upitnika koje pacijent ispunjava, vođenja dnevnika budnost-spavanje te na temelju polisomnografije. Polisomnografija po noći (hipnogram) i po danu (MSLT- *Multiple Sleep Latency Test*) egzaktni su načini potvrđivanja ili opovrgavanja anamneze, daju uvid u kvalitetu noćnog spavanja i/ili eventualnu dnevnu pospanost. Kad nesanicu prati pospanost preko dana taj poremećaj treba shvatiti ozbiljno. (Hodoba, 2002)

LIJEČENJE NESANICE

Za liječenje nesanice od lijekova se koriste benzodiazepini koji imaju sedativni i hipnotički učinak (diazepam, midazolam, nitrazepam, flurazepam), nebenzodiazepinski agonisti benzodiazepinskih veznih mjesta ili Z-lijekovi (zolpidem, zaleplon, zopiklon, eszopiklon), melatonin i agonisti melatoninskih receptora (ramelteon i tasimelteon), antihistaminici (difenhidramin), antidepresivi (trazodon). Ukoliko je nesanica prolazna ili kratkotrajna, preporuča se liječiti ju biljnim pripravcima (biljne droge valerijane, matičnjaka, hmelja, pasiflore) koji imaju bolji profil podnošljivosti od lijekova. Uvijek se pacijentima preporuča provoditi nefarmakološke mjere te voditi računa o higijeni spavanja.

1.3.2. SINDROM NEMIRNIH NOGU

Sindrom nemirnih nogu (RLS- *Restless Legs Syndrome*) manifestira se osjećajem svrbeži u nogama, trncima i grčevima, posebno prije odlaska na spavanje kada je intenzitet simptoma najjači. Osoba ima izrazitu potrebu ukloniti te neugodne osjećaje pomicanjem nogu ili laganom šetnjom, što otežava usnivanje ili može osobu probuditi iz sna. Pokreti su malih amplituda, javljaju se u svim položajima, katkad ih prate grčevi potkoljenica i parastezije, a potreba za pokretima pojačava se kada osoba miruje i, obrnuto, olakšava tijekom hodanja. (Hodoba, 2002)

Sindrom nemirnih nogu se kod nekih pacijenata javlja već u dječjoj dobi, a učestalost mu raste s dobi pa se tako javlja kod 10% populacije između 30 i 70 godina te kod čak 19% populacije starije od 80 godina. RLS i PLM (*Periodic Leg/Limb Movements*- periodični pokreti nogu) mogu biti simptomatska pojava kod renalne insuficijencije, deficita željeza, a prolazno se vide u trudnoći. (Hodoba, 2002)

Periodični pokreti udova se manifestiraju kao ponavljajući trzaji nogu u snu, a obično se javljaju svakih 20-40 sekundi. Pacijenti su potpuno nesvjesni tih pokreta udova i najčešće im na njih ukazu njihovi partneri pa je stoga heteroanamneza vrlo bitna u dijagnosticiranju bolesti. Za dijagnozu oba sindroma pacijentu treba napraviti analizu kompletne krvne slike) zbog sumnje na anemiju te odrediti pokazatelje funkcije jetre i bubrega.

LIJEČENJE RLS-a I PLM-a

Od nefarmakoloških mjera pacijenti trebaju smanjiti unos kofeina tijekom dana, prije spavanja se trebaju opuštat, a pomoći mogu i topli ili hladni oblozi na nogama. Pacijentima kojima se sindrom javio zbog deficita željeza preporučaju se suplementi željeza. Medikacijsku terapiju propisuje liječnik, a ona uključuje dopaminergičke agoniste kao terapiju prvog izbora (ropinirol, pramipeksol, rotigotin), antiepileptike (gabapentin, klonazepam), kombinaciju karbidopa-levodopa, pregabalin. (Matijević Mikelić i Morović, 2010)

1.3.3. NOĆNA APNEJA

Apneja je prestanak disanja tijekom sna koji traje dulje od 10 sekundi. Može se ponavljati nekoliko puta tijekom noći i trajati čak i do 30 sekundi, nakon kojih osoba grčevito hvata zrak, a da toga nije niti svjesna. Zbog prekida disanja naše tijelo i mozak ne dobivaju dovoljno kisika pa se osoba budi s glavoboljom, razdražljiva, osjeća se umorno tijekom dana i ima manjak koncentracije. Oko polovice broja pacijenata koji pate od apneje imaju prekomjernu tjelesnu težinu. Ukoliko se apneja ne liječi posljedice mogu biti visok krvni tlak, zatajenje srca, infarkt miokarda, dijabetes. (Blahd, 2016)

VRSTE APNEJE

Razlikujemo opstruktivni, centralni i mješoviti apnejički sindrom. U odrasloj populaciji opstruktivni sindrom se najčešće javlja. Ovaj sindrom češći je kod muškaraca, prevalencija mu raste s dobi, a važan faktor rizika je debljina. Računa se da je do 5% odrasle muške populacije pogođeno opstruktivnom apnejom tijekom spavanja (OSAS, *Obstructive sleep Apnea Syndrome*), a specifično liječenje nužno je za oko 1% opće populacije. (Hodoba, 2002)

Kod OSAS-a slabi automatizam disanja, dolazi do suženja grla što onemogućava protok zraka kroz dišne putove. Slabljenje disanja progresivno je s dubinom spavanja i REM fazom. Spavanje obilježava često buđenje i nemogućnost postizanja dubokih stadija sna. Najčešći uzroci smrti kod oboljelih od OSAS-a su kardiopulmonalne prirode (bradiaritmije, hipertenzija, rizik od moždanog udara je povećan). (Hodoba, 2002) Centralni apnejički sindrom se javlja rjeđe, a u tom slučaju zakazuje višestruka centralna kontrola disanja te mozak ne šalje signale za disanje.

LIJEČENJE APNEJE

CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*)- kontinuirani pozitivni tlak aerosola, metoda je izbora za liječenje opstruktivnog apnejičkog sindroma. (Hodoba, 2002) Pacijent udiše zrak koji uz pomoć aparata struji pod tlakom, što može izazivati neugodu dok se pacijent ne navikne. CPAP uređaj pozitivnim tlakom zraka putem nosne maske širi kolabirane gornje dišne putove tijekom spavanja. Učinak uređaja se povećava s duljom noćnom uporabom, optimalno šest sati. (Puretić i sur., 2014) Poboljšanju liječenja pridonosi i prilagodba položaja spavanja sa izbjegavanjem ležnog, redukcija tjelesne težine, izbjegavanje nikotina i alkohola te izbjegavanje hipnotika. (Hodoba, 2002) Pacijenti mogu primijeniti i naprave koje jezik i donju vilicu drže u položaju prema naprijed, što će spriječiti zatvaranje dišnih puteva.

Kirurškim liječenjem se uklanjaju krajnici, nosni polipi te strukturalne deformacije. (Ambardekar, 2017) Od lijekova se za centralnu apneju primjenjuju oni koji stimuliraju ventilaciju: acetazolamid, teofilin i doksaprim. (Hodoba, 2002)

1.3.4. NARKOLEPSIJA

Narkolepsija je rijetka bolest (učestalost je oko 0.05%) u kojoj se pospanost pojavljuje u obliku napadaja spavanja. Očituje se pretjeranom pospanošću tijekom dana, često se može javiti nagli gubitak tonusa mišića (katapleksija), paraliza tijekom sna (osjećaj potpune oduzetosti tijekom noćnih buđenja) i hipnagogne halucinacije (vrlo zorne i zastrašujuće halucinacije koje se mogu javiti na početku ili pred kraj sna). (Begić, 2017)

Potreba za spavanjem može se javiti tijekom izvođenja monotonih, ali i složenih radnji. Kod narkolepsije pacijent osjeća neodoljivu želju za spavanjem u trenutku kada želi ostati budan, što može izazvati brojne neugodnosti i utjecati na kvalitetu života.

Kod trećine oboljelih genski je faktor glavni uzrok bolesti, a u čak 90% oboljelih dokaziv je HLA DQB10602 alel. (Hodoba, 2002) Njegova prisutnost je potvrđena u pacijenata koji boluju od narkolepsije. (Mignot i sur., 2011) U kliničkoj slici narkolepsije, učestalost glavnih simptoma je slijedeća: imperativne atake spavanja javljaju se kod 100% oboljelih, katapleksija kod oko 70% oboljelih, paraliza spavanja i hipnagogne halucinacije kod 20-30% oboljelih. Sva četiri simptoma se javljaju kod samo 10% slučajeva. (Hodoba, 2002)

LIJEČENJE NARKOLEPSIJE

Narkolepsija se može liječiti bihevioristički ili lijekovima. Bihevioristički pristup podrazumijeva izbjegavanje rada u smjenama, izbjegavanje konzumiranja alkohola, unaprijed isplanirane rasporede spavanja. (Ambardekar, 2017)

Za spavanje tijekom dana daju se deksamfetamin i metilfenidat, a oni su podložni zlouporabi kod ovisnika pa su pod strogom liječničkom kontrolom. Kod bolesnika se može razviti tolerancija. (Hodoba, 2002) Za katapleksiju se rabe triciklički antidepresivi (amitriptilin, imipramin, klomipramin), fluoksetin i gama-hidroksibutirat, od kojih se amitriptilin pokazao kao najučinkovitiji. On se pokazao korisnim i za liječenje paralize spavanja i hipnagognih halucinacija. (Hodoba, 2002)

1.3.5. HODANJE U SNU

Hodanje tijekom spavanja (somnambulizam, mjesečarenje) je stanje u kojem je svijest promijenjena (između budnosti i spavanja), a motorika je uključena kao u budnom stanju. Pojavljuje se u dječjoj dobi, kod otprilike 15% djece, a najčešće dječaka. Obično nestaje nakon adolescencije. (Begić, 2017) Kronični somnambulizam u djetinjstvu je povezan s bihevioralnim problemima i lošom regulacijom emocija, a mogu ga uzrokovati nepravilni raspored spavanja, kasni odlazak na spavanje, rano buđenje. Pojavljuje se u non-REM fazi sna (stadiji 3 i 4), u prvoj trećini noći kada su ti stadiji najčešći. (Bharadwaj i Kumar, 2007) Traje do 30 minuta, tijekom kojih je svijest pomućena, a kasnije se javlja amnezija za to razdoblje. (Begić, 2017)

LIJEČENJE HODANJA U SNU

Terapija se provodi kada je frekvencija događaja visoka ili kada su događaji nasilni i potencijalno mogu dovesti do ozljeda pacijenta. Niske doze benzodiazepina su lijek izbora (lorazepam), a također korisni mogu biti i triciklički antidepresivi i trazodon. Bihevioralna terapija je osnova liječenja, a uključuje pozitivnu rutinu odlazaka na spavanje i buđenja. (Bharadwaj i Kumar, 2007)

1.3.6. OSTALI POREMEĆAJI SPAVANJA

Parasomnije su fiziološki pojave ili patološki poremećaji koji se javljaju samo u vrijeme spavanja ili su spavanjem pojačani. Od uobičajenih parasomnija koje nemaju patološkog značenja treba spomenuti hipnagogne vizije, često povezane s trzajevima ekstremiteta i tijela kod uspavljivanja ili na samom početku non-REM spavanja. Česta parasomnija bez patološkog značenja je bruksizam ili škripanje zubima u spavanju, a javlja se kod 22% opće populacije. Somnolokvija ili govor u vrijeme spavanja i *iactatio capitis nocturna*, tj. noćno kimanje glave također su benigne pojave koje se javljaju u prijelazima budnosti u spavanje. Od uobičajenih fenomena povezanih s REM fazom spavanja treba istaknuti noćne more. (Hodoba, 2002)

Noćna mora je buđenje u drugoj polovini spavanja, vezano za REM-fazu. Noćne more se javljaju tijekom cijelog života, a najčešće u djetinjstvu (do 50% djece u dobi do šest godina ima noćne more). Odrastanjem se njihova učestalost smanjuje. Osoba uz intenzivan strah i vegetativne simptome često ima zastrašujuće snove, pa osoba teško nastavlja spavanje. (Begić, 2017)

Od non-REM patoloških parasomnija značajne su: somnambulizam, noćni strah ili *pavor nocturnus* i noćno mokrenje ili *enuresis nocturna*. Noćni strah je najdramatičniji od svih poremećaja povezanih s razbuđivanjem, a karakterizira ga intenzivni, ponekad i ekstremni neutješni strah s paničnim ponašanjem. Najčešće se javlja u djetinjstvu, ali se ponekad zadrži i u odrasloj dobi. Pogoršan je kod uzimanja alkohola, emocionalnog stresa i korištenja nekih lijekova (depresori SŽS-a). (Hodoba, 2002)

Noćno mokrenje (enureza) je nekontrolirano mokrenje koje se javlja u vrijeme dubokih faza spavanja i njihova prijelaza u plitke faze. Može nastati zbog organskih razloga (upale, šećerna bolest, osjetljivost ili smanjen kapacitet mokraćnog mjehura), a može imati i gensku podlogu. Dio djece s enurezom ima psihološku podlogu za razvitak ovog poremećaja. Ta djeca su doživjela stresne situacije, zlostavljanje, socijalnu izolaciju. (Begić, 2017)

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Spavanje je jedna od osnovnih fizioloških potreba svakog čovjeka. Pospanost kao jedna od glavnih posljedica lošeg spavanja smanjuje sposobnost koncentracije i oslabljuje reflekse, dok kronična neispavanost slabi imunitet, uzrokuje poremećaje metabolizma, povećava rizik od srčanožilnih bolesti i dijabetesa. Često je u pozadini nesanice već prisutna neka tjelesna ili psihička bolest. Poremećaji spavanja u današnjem svijetu predstavljaju sve veći problem zbog njihove učestalosti, zanemarivanja problema i u konačnici neodgovarajućeg liječenja. Poremećaji spavanja se ne prepoznaju, simptomi se olako shvaćaju i ne liječe, ili se nepravilno liječe, pa se lijekovi za nesanicu propisuju prečesto, dugotrajno i u prevelikim dozama.

U ovome radu bit će objašnjene mogućnosti liječenja poremećaja spavanja, počevši od onih najblažih (nefarmakološke mjere, biljni pripravci), preko farmakološke terapije pa do metoda koje su budućnost liječenja poremećaja spavanja (kognitivno-bihevioralna terapija i različite metode opuštanja).

3. MATERIJALI I METODE

Za izradu ovog diplomskog rada proučavana je stručna i znanstvena literatura koja uključuje udžbenike iz farmakologije, fiziologije, farmakognozije i ostale relevantne priručnike i knjige iz područja farmacije i medicine. Tijekom izrade rada pregledani su znanstveni radovi objavljeni u bibliografskim bazama, kao što su PubMed, Medscape, ScienceDirect. Pregled je vršen prema ključnim riječima (*phases of sleep, REM phase, sleeping disorder, insomnia, somnambulism, non-pharmacological treatment, cognitive-behavioral therapy, valerian, passiflora, melatonin, benzodiazepines, zolpidem, zaleplon, barbiturates, suvorexant*).

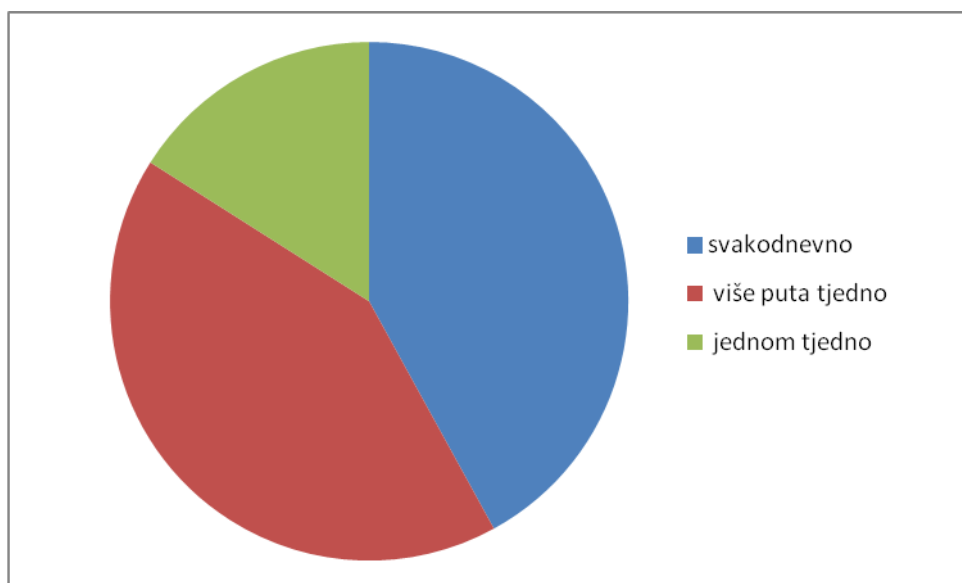
Za potrebe rada provedeno je anketno ispitivanje u kojem je sudjelovalo 12 magistara farmacije koji su zaposleni u ljekarnama u Zagrebu. Cilj je bio dobiti uvid u učestalost pojedinih poremećaja spavanja, njihovo liječenje te mišljenje magistara farmacije o sigurnosti i učinkovitosti biljnih pripravaka i farmakološke terapije.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. REZULTATI ANKETNOG ISTRAŽIVANJA

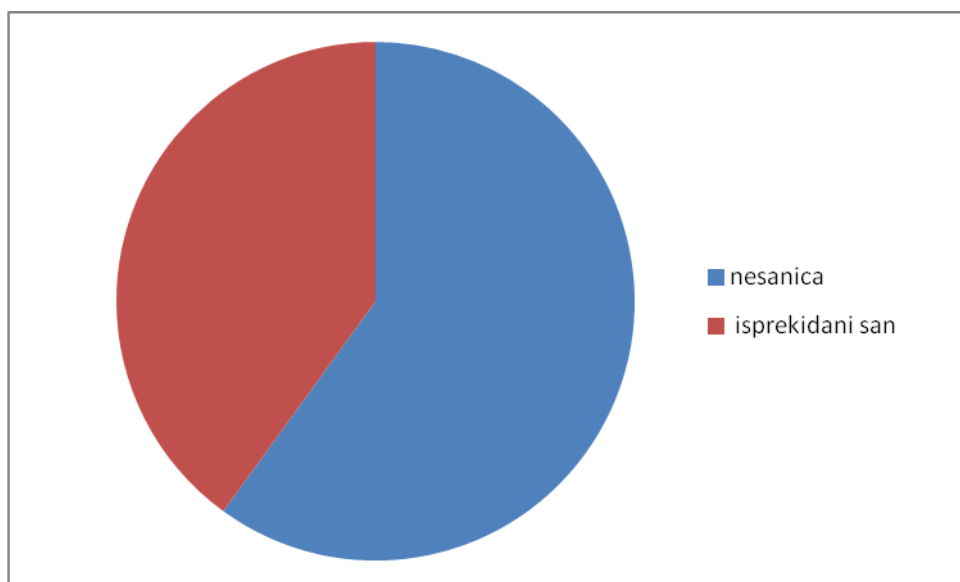
Za potrebe ovog rada provedeno je anketno istraživanje (anketa je u prilogu ovog rada). Ispitano je 12 magistara farmacije zaposlenih u ljekarnama koje se nalaze u središnjem i zapadnom dijelu Zagreba. Cilj anketnog upitnika je bio dobiti uvid u učestalost poremećaja spavanja s obzirom na vrstu, trajanje, dob i spol pacijenata kod kojih se poremećaji javljaju te učestalost propisivanja lijekova za liječenje poremećaja spavanja, odnosno biljnih preparata iz bezreceptnog (OTC)- režima. Magistre su iznijele i svoja mišljenja o farmakoterapiji i biljnim lijekovima/dodacima prehrani za liječenje nesanice. Rezultati ankete su opisani u daljnjem tekstu.

Na pitanje „Koliko često Vam se pacijenti žale na bilo kakvu vrstu poremećaja spavanja?“ najviše magistri je odgovorilo svakodnevno i više puta tjedno (42%) (Slika 2), što upućuje na učestalost problema, ali i na povjerenje koje pacijenti imaju u ljekarnike. Neke magistre također smatraju kako je taj broj velik zbog prevelikih gužvi u čekaonicama kod liječnika opće medicine, koji često zbog velikog broja pacijenata nemaju vremena posvetiti im se. Odgovor jednom tjedno reklo je njih 16%, a ostale odgovore- jednom mjesečno i rjeđe od jednom mjesečno nitko nije naveo.



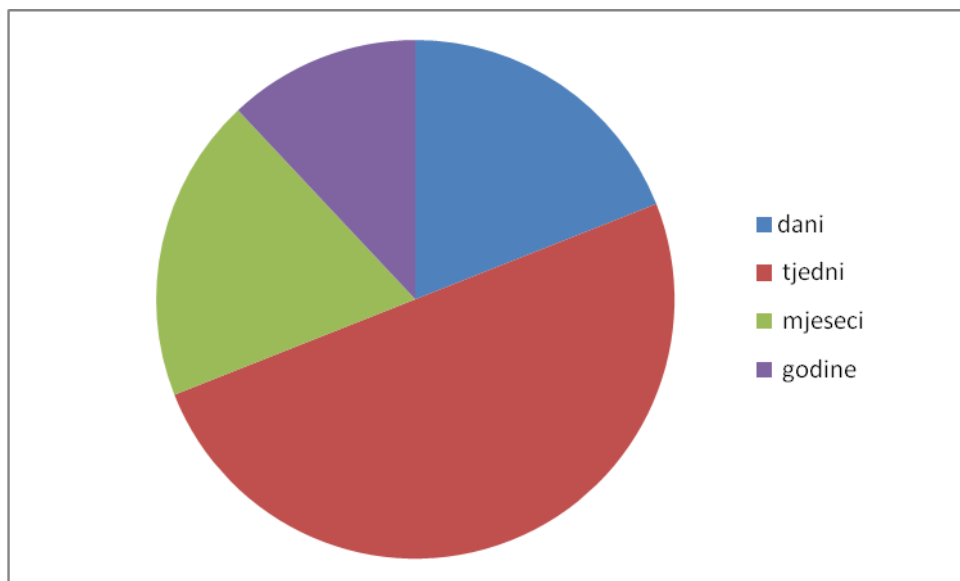
Slika 2. Odgovori na anketno pitanje: „Koliko često Vam se pacijenti žale na bilo kakvu vrstu poremećaja spavanja?“

Pitanjem „Na koje poremećaje se pacijenti žale?“ nastojalo se konkretno doznati koji su poremećaji najučestaliji među stanovništvom Grada Zagreba. Najčešće su bile spomenute nesanica (60%) i isprekidani san (40%) (Slika 3). Ostale poremećaje spavanja koji su bili navedeni- sindrom nemirnih nogu, noćna apneja, mjesečarenje, narkolepsija i potpuno slijepe osobe s poremećajem ciklusa spavanje-budnost, nitko nije spomenuo.



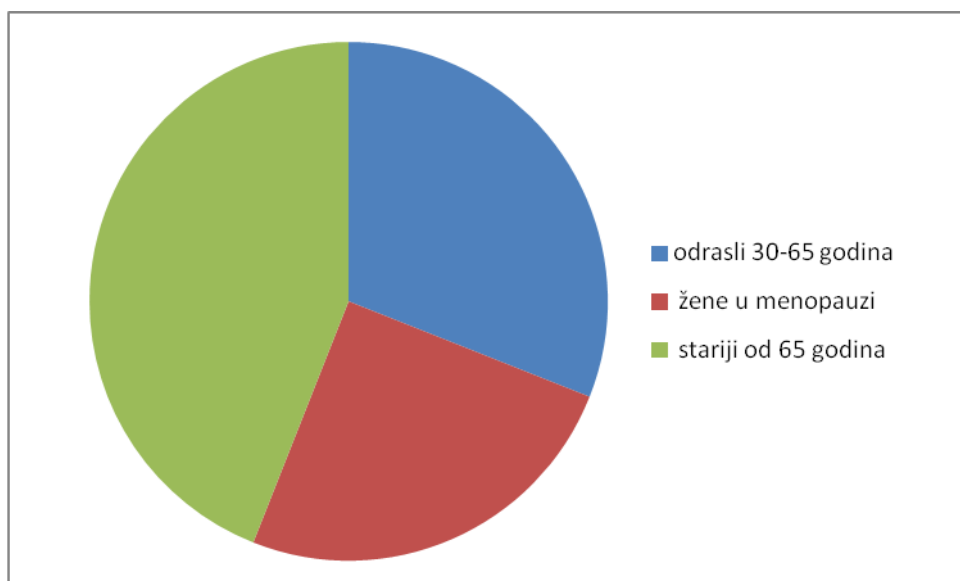
Slika 3. Odgovori na anketno pitanje: „Na koje poremećaje se pacijenti žale?“

U sljedećem pitanju „Koliko dugo navedeni poremećaji traju kod pacijenata“ magistre su navodile dane (19%), tjedne (50%) i mjeseci (19%), a vrlo rijetko i godine (12%) (Slika 4). Takav odgovor je očekivan, jer ukoliko problemi traju duže od nekoliko mjeseci, pacijenti se javljaju liječnicima i specijalistima neurolozima i psihijatrima. Kada su u pitanju problemi koji su prolazni i kratkotrajni, pacijenti se s povjerenjem obraćaju magistrima farmacije.



Slika 4. Odgovori na anketno pitanje: „Koliko dugo navedeni poremećaji traju kod pacijenata“

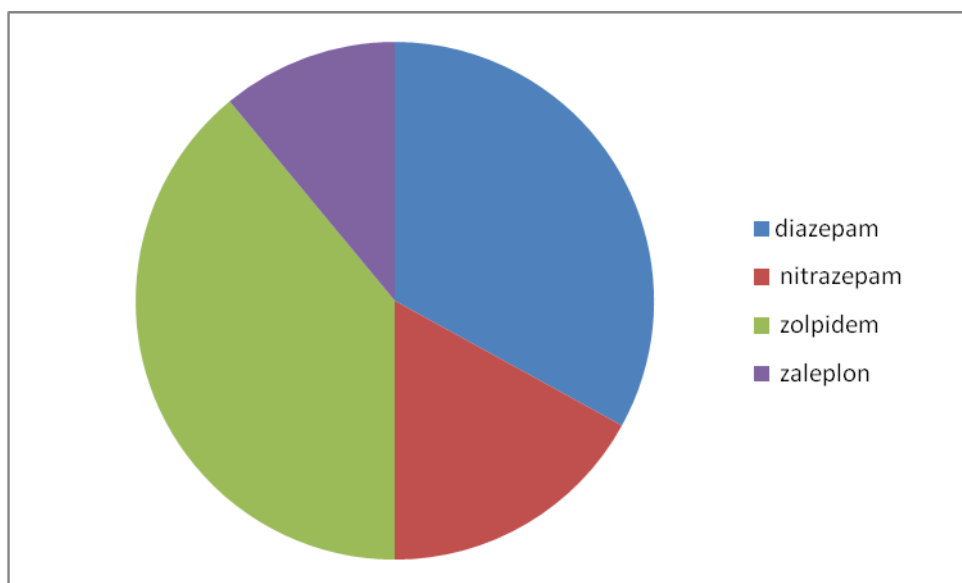
Na pitanje „Koje skupine pacijenata se najčešće žale na poremećaje spavanja?“ najviše odgovora odnosilo se na starije od 65 godina (44%), odrasle od 30 do 65 godina (31%), te žene u menopauzi (25%) (Slika 5). Starija populacija ima prirodni manjak melatonina pa zato najčešće pate od nesanice, dok su kod žena u menopauzi glavni razlozi buđenja tijekom noći napadaji vrućine (valunzi) i emocionalni stres. Žene se općenito češće žale na probleme sa spavanjem (60%) od muškaraca.



Slika 5. Odgovori na anketno pitanje: „Koje dobne skupine pacijenata se najčešće žale na poremećaje spavanja?“

Na pitanje „Ukoliko Vas pitaju za savjet, što im preporučate?“ magistre se slažu da izbor načina liječenja ovisi o problemu kojeg pacijent ima, no preporuča se upotreba lijekova, ukoliko je za nefarmakološke mjere prekasno. Od biljnih preparata iz OTC režima izdavanja ističu mješavine biljnih droga valerijane, matičnjaka, hmelja i melatonina te melatonin kao poseban pripravak koji je danas popularan posebno među mlađom populacijom i trudnicama. Pomoć potražiti kod liječnika će preporučiti samo ako se radi o težim poremećajima.

Pitanje „Koje lijekove liječnici najviše propisuju za liječenje poremećaja spavanja?“ dalo je okvirni pregled najčešće propisivanih lijekova (Slika 6). Magistre smatraju da se podjednako propisuju benzodiazepini (od njih najviše diazepam- 33% i nitrazepam- 17%) i Z-lijekovi (zolpidem- 39% i zaleplon 11%). Kao glavni problem ističu nekontrolirano propisivanje benzodiazepina i Z-lijekova, koji se često propisuju neracionalni i dugotrajno pa ih pacijenti uzimaju godinama, iako su namijenjeni za maksimalnu upotrebu od nekoliko tjedana.



Slika 6. Odgovori na anketno pitanje: „Koje lijekove liječnici najviše propisuju za liječenje poremećaja spavanja?“

U sljedećih nekoliko pitanja cilj je bio ispitati mišljenje magistri o farmakološkom liječenju nesanice. Na pitanje „Je li opravdana primjena farmakoterapije“ magistre su odgovarale da, no pod strogom kontrolom liječnika i ukoliko su sve ostale opcije iscrpljene. „Koliko dugo se može provoditi sigurno farmakološko liječenje?“ odgovaralo se tri tjedna do tri mjeseca, no ovisno o uzroku i o težini problema, s ciljem da pacijent ne razvije toleranciju na taj lijek ili ovisnost o njemu.

Na pitanje „Mogu li lijekovi uzrokovati navikavanje?“ sve magistre su odgovorile potvrdno, a od lijekova s najvećim rizikom za uzrokovanje navikavanja istaknule su benzodiazepine i zolpidem. Kao najvećim nedostatkom lijekova za liječenje nesanice smatraju izazivanje tolerancije, navikavanja, ovisnosti, neracionalnu upotrebu, koja uključuje prelakopropisivanje, predugo trajanje terapije i previsoke doze.

Na kraju anketnog upitnika magistre se pitalo o njihovom mišljenju o biljnim lijekovima/dodacima prehrani za liječenje nesanice. Smatraju da su učinkoviti ukoliko su ispravno primijenjeni, na početku javljanja poremećaja ili kao pomoć kod odvikavanja od nekog od lijekova na koje je pacijent razvio ovisnost, ako se uzimaju redovito i za blaže poremećaje spavanja. Sve magistre su potvrdno odgovorile na pitanje o sigurnosti tih pripravaka. Kao posebne mjere upozorenja za pacijente navode potrebnu ustrajnost u korištenju, izbjegavanje istovremene primjene različitih biljnih pripravaka i drugih lijekova koji djeluju kao depresori središnjeg živčanog sustava, te naglašavaju da je važno vremenski ograničiti duljinu primjene.

4.2. NEFARMAKOLOŠKE METODE

Higijena spavanja jest skup mjera i postupaka koji se provode radi lakšeg usnivanja, dužeg prosnivanja i jutarnjeg osjećaja naspavanosti. Nefarmakološke mjere su se pokazale posebno učinkovite u liječenju nesanice. Higijena spavanja uključuje odlazak na spavanje u isto vrijeme, način prehrane, izbjegavanje obilnoga večernjeg obroka, alkohola, kofeina, nikotina, umjerenu tjelesnu aktivnost prije odlaska na spavanje, spavanje samo u spavaćoj sobi i upotrebu te sobe samo za spavanje, temperaturu i vlažnost zraka, pravila koja se odnose na postelju (podnicu, madrac). (Begić, 2017)

Robinson najvažnijim smatra otkrivanje uzroka problema nesanice. Ne samo da loše dnevne navike mogu dovesti do nesanice, već i loše spavanje može dovesti do težeg liječenja tih navika, time stvarajući začarani krug iz kojeg pacijenti teško mogu pronaći izlaz. Robinsonovi savjeti za svladavanje nesanice su slijedeći: spavaća soba mora biti mirna, zamračena i ugodne temperature- niti topla niti hladna, a preporuča upotrebu udobnog jastuka i madraca, zatim pridržavanje pravilnog rasporeda spavanja- odlazak na spavanje i buđenje u isto vrijeme svakog dana, uključujući i vikende, preporuča i opuštanje prije spavanja uz čitanje knjige ili slušanje klasične muzike, izbjegavajući elektronske zaslone koji emitiraju plavo svjetlo koje može poremetiti prirodnu proizvodnju melatonina, zatim preporuča izbjegavanje stresnih situacija prije odlaska na spavanje, te izbjegavanje popodnevnog drijemeža, kojeg ograničava na 30 minuta, ali ga ne treba prakticirati nakon 15 sati. (Robinson i sur., 2018)

Prije odlaska na počinak Robinson savjetuje izbjegavanje konzumiranja prevelikih količina tekućine, izbjegavanje konzumiranja alkohola, obilnih, začinja i kaloričnih večera te kofeina barem šest sati prije odlaska na spavanje. Robinson i suradnici kod problema buđenja tijekom noći ne savjetuju inzistiranje na ponovnom usnivanju, jer taj stres zapravo potiče tijelo da ostane budno. U tim slučajevima predlaže relaksaciju i odmor, a ne nužno san. Ukoliko je osoba budna duže od 20 minuta, preporuča ustati iz kreveta i napraviti neku aktivnost, poput kratkog čitanja knjige. (Robinson i sur., 2018)

Postoje i tehnike relaksacije koje pomažu što prije ponovno zaspati, a one su: abdominalno disanje (duboko disanje u kojem osim prsa uključujemo i trbuh, udisaj ide kroz nos, izdisaj kroz usta), progresivna mišićna relaksacija (opuštanje svaku mišićnu skupinu tijela, počevši od stopala prema gore), meditacija (u sjedećem ili ležećem položaju). Odjel za medicinu spavanja na sveučilištu Harvard dodatno savjetuje odlazak na spavanje tek kada osoba osjeća

umor i potrebu za snom te uspostavljanje rutine sat vremena prije odlaska na počinak u obliku čitanja knjige, kupke i opuštajućih tjelesnih aktivnosti budući da psihički stres može potaknuti lučenje hormona stresa kortizola, koji je povezan s povećanjem budnosti.

4.2.1. KOGNITIVNO-BIHEVIORALNA TERAPIJA

Za mnoge probleme sa spavanjem kognitivno-bihevioralna terapija (CBT) može biti učinkovitija od farmakološke terapije, a k tome nema štetnih učinaka. Ona pomaže opustiti misli, poboljšava dnevne navike i priprema pacijenta za dobar san tijekom noći. Ukoliko pacijent boluje od nekog od težih poremećaja spavanja koji zahtijevaju upotrebu lijekova, preporuča ih se kombinirati s kognitivno-bihevioralnom terapijom kako bi željeni učinak bio što brži i značajniji. CBT potiče pacijenta na promjenu ponašanja prije odlaska na spavanje i promjenu načina razmišljanja koji ih održava budnima i otežava usnivanje. Fokusira se na usvajanju vještina koje potiču opuštanje organizma i promjeni životnih navika koje su izravno negativno utjecale na spavanje.

Kognitivno-bihevioralna terapija je najšire korištena terapija za poremećaje spavanja. Kako joj samo ime kaže, uključuje dvije komponente- kognitivnu (uči pacijente kako prepoznati i promijeniti negativne misli koje mogu dovesti do problema sa spavanjem) i bihevioralnu (uči pacijente kako izbjeći ponašanja koja ih održavaju budnima tijekom noći i zamijeniti ih s dobrim navikama). Kognitivna terapija uključuje tri koraka - identifikacija negativnih misli, suočavanje s negativnim mislima, zamjena negativnih misli realističnima. Bihevioralna terapija uključuje ograničavanje vremena koje pacijenti provedu budni u krevetu, identificiranje i promjena loših navika prije odlaska na spavanje (npr. gledanje televizije), poboljšanje higijene spavanja (npr. izbjegavanje nikotina i kofeina prije spavanja) i treninge relaksacije (npr. opuštanje mišića, vježbe disanja, meditacija). (Robinson i sur., 2018)

U istraživanju rađenom 1999. godine, 70-80% pacijenata koji su podvrgnuti CBT-u su osjetili određene koristi. Za prosječnog sudionika istraživanja korist je bila smanjenje simptoma nesanice i povećanje ukupnog trajanja sna za prosječno 30 minuta. Istraživanje je nastavljeno 2006.godine, kada je potvrđeno olakšanje simptoma nastalih zbog naglog prekida uzimanja hipnotika ili sedativa nakon njihove kronične upotrebe. (Siebern i sur., 2012)

4.3. BILJNI PRIPRAVCI ZA LIJEČENJE POREMEĆAJA SPAVANJA

Ciljevi liječenja nesanice i ostalih poremećaja spavanja od kojih pate ljudi današnjice je produžiti trajanje i povećati kvalitetu spavanja, smanjiti umor tijekom dana i poboljšati kvalitetu života. Biljni pripravci za liječenje poremećaja spavanja većinom su u bezreceptnom režimu izdavanja, a mogu se nabaviti, osim u ljekarnama, i u specijaliziranim prodavaonicama. Velika dostupnost, oglašavanje u medijima, a temeljeno na vjerovanju pacijenata da je njihova primjena sigurnija i učinkovitija od konvencionalnih lijekova, čini biljne pripravke najčešćim izborom liječenja, posebice u stanjima koja su karakterizirana kao blaga do umjerena.

Bezreceptni lijekovi mogu sadržavati jednu ili više djelatnih tvari, a one mogu biti kemijskog ili biljnog podrijetla. Bezreceptni status mogu dobiti i biljni lijekovi, tradicionalni biljni lijekovi i lijekovi s utvrđenom dugotrajnom medicinskom primjenom. (www.halmed.hr)

U zakonskom smislu, dodatci prehrani razlikuju se od lijekova na recept dobivenih iz bilja jer su dostupni bez recepta, a od bezreceptnih lijekova (OTC) razlikuju se po tome što ih se formalno ne smatra lijekovima. (Katzung i sur., 2011)

Ukoliko je primjena bezreceptnih lijekova za pomoć pri spavanju opravdana, ljekarnik treba odabrati odgovarajući lijek/dodatak prehrani te s pacijentom dogovoriti režim doziranja i trajanje terapije. Potrebno je pacijentu objasniti moguće nuspojave, spriječiti interakcije s drugim lijekovima koje pacijent koristi u terapiji te interakcije s hranom, pušenjem ili alkoholom. (Banić, 2017)

Pacijente koji boluju od težih poremećaja spavanja kao što su noćna apneja, sindrom nemirnih nogu ili narkolepsija magistar farmacije treba uputiti liječniku kako bi dobili odgovarajuću terapiju. No i takve pacijente je potrebno savjetovati o higijeni spavanja i nefarmakološkim mjerama koje kada se primjenjuju uz odgovarajuću farmakoterapiju dodatno pomažu u liječenju poremećaja.

Pacijentima je potrebno naglasiti da potraže liječničku pomoć ako se nesanica pogorša ili nastavi nakon dva tjedna primjene bezreceptnog lijeka, da ne upravljaju vozilima nakon uzimanja „tablete za spavanje“, posebno je važno naglasiti da ne primjenjuju istovremeno više lijekova za liječenje nesanice (receptni, bezreceptni, dodaci prehrani), a posebnu pozornost treba obratiti na trudnice. (Banić, 2017)

4.3.1. VALERIJANA (ODOLJEN)

Valerijana (macina trava, odoljen), *Valeriana officinalis* L., Valerianaceae je snažna trajna biljka visoka do 150 cm (Slika 7). Odoljen raste u Europi, Aziji, a prenesen je i u istočne dijelove Sjeverne Amerike. U fitoterapiji se upotrebljava podanak, intenzivnog i pomalo neugodnog mirisa s tankim korjenčićima tamnosmeđe boje. (Marković, 2005)

Droga *Valerianae radix* (korijen odoljena) se sastoji od osušenih do 40 °C, podzemnih organa (podanak, korijenje, izdanci). Droga sadrži najmanje 0.5% (V/m) eteričnog ulja. (Schaffner i sur., 1999) Miris joj daje valerijanska kiselina. Aktivni sastojci u biljci su seskviterpeni (valeranon, valeranal, valeranol i esteri valeranova) i iridoidi (valtrati, izovaltrati i acevaltrati). (Marković, 2005)

Mnoge kemijske sastavnice valerijane su identificirane, ali nije dokazano koje od njih potiču spavanje u animalnim i *in vitro* studijama. Izgledno je da je učinak valerijane rezultat sinergističkog djelovanja svih sastavnica. Mogući mehanizam djelovanja valerijane kojim izaziva sedaciju je povećanje količine inhibicijskog neurotransmitora gama aminomaslačne kiseline (GABA) u sinaptičkim pukotinama. Valerijana potiče otpuštanje GABA-e iz živčanih završetaka i blokira ponovni povrat GABA-e u neurone. Valerijanska kiselina inhibira enzime koji razgrađuju GABA-u. (www.ods.od.nih.gov)

Kroz povijest se odoljen upotrebljavao kod kuge, kašlja, tegoba s disanjem, glavobolja, kao sredstvo za liječenje grčeva, histerije i padavice. Danas znamo da valerijana djelovanje umirujuće, a indicirana je kod uznemirenosti izazvane nervozom te za smirenje prije spavanja. (Schaffner i sur., 1999)

Droga i ekstrakti su indicirani za spazme, pogotovo u probavnom traktu, za nervozu i nesanicu, tahikardiju. Višestoljetna upotreba ove biljke nije pokazala nijednu značajniju nuspojavu u ljudi. Neki autori preporučaju izbjegavanje valerijane u trudnoći. Kao i pasiflora, pomaže u odvikavanju od benzodiazepina. Ne smije se koristiti istovremeno sa sedativima i hipnoticima. (Marković, 2005)

Valerijana se osim za nesanicu i nervozu također koristi i kod depresije i menopauzalnih tegoba. Klinički dokazi o djelovanju na probleme sa spavanjem, depresiju i menopauzalne tegobe su nedosljedni. Studije pokazuju sigurnost u upotrebi kod zdravih odraslih osoba u kratkom periodu korištenja. U studijama je prijavljeno nekoliko nuspojava, a one su

glavobolja, vrtoglavica, svrbež i probavne smetnje. Ne smije se kombinirati s alkoholom i sedativima. (<https://nccih.nih.gov/health/valerian>)

Povjerenstvo za biljne medicinske proizvode Europske agencije za lijekove (HMPC *Committee on Herbal Medicinal Products*) je zaključilo da se suhi etanolni ekstrakt korijena odoljena može koristiti za ublažavanje blagih simptoma nervoze i poremećaja spavanja, temeljeno na njegovoj dugogodišnjoj sigurnoj primjeni. Ne preporuča se njegova primjena u djece mlađe od 12 godina. (www.ema.europa.eu)

Na tržištu valerijana postoji u obliku kapsula, tableta, tekućih ekstrakata i čajeva. Čaj se priprema tako da se jedna čajna žličica prelije vreloom vodom i pusti da odstoji. Preporuča se konzumirati jedanput ili više puta dnevno po jedna šalica. (Schaffner i sur., 1999)

Na hrvatskom tržištu postoji cijeli niz preparata koji sadrže valerijanu, a prodaje se kao biljni pripravak, dodatak prehrani. Postoje kombinirani pripravci (najčešće se kombinira s hmeljom, matičnjakom, pasiflorom) ili pripravci koji sadrže isključivo valerijanu.



Slika 7. Valerijana (preuzeto sa www.nccih.nih.gov)

4.3.2. MATIČNJAK

Matičnjak (melisa) *Melissa officinalis* L., Lamiaceae je trajna zeljasta biljka visoka 30 - 90 cm, bogato razgranjena, kratko dlakava, s mirisom po limunu (Slika 8). U fitoterapiji se koristi cijeli nadzemni dio biljke ili samo list. (Marković, 2005) Droga *Melissae folium* (list matičnjaka) sastoji se od osušenih listova vrste *Melissa officinalis*. Glavni sastojci droge su eterično ulje, tanini, triterpenske kiseline, gorke tvari i flavonoidi. (Schaffner i sur., 1999)

Esencijalno ulje matičnjaka dobiva se destilacijom biljke koja nije u cvatu. Biljka sadrži vrlo male količine esencijalnog ulja, pa su potrebne velike količine biljnog materijala za njegovu proizvodnju. Ulje matičnjaka se često patvori esencijalnim uljima limuna, limunske trave, citronele. Ulje sadrži oko 30% aldehida nerala i geraniala, kumarin eskuletin, seskviterpene kopaen, β -kariofilen, estere geranil acetat, neril acetat i citronelil acetat. (Marković, 2005)

Kroz povijest matičnjak se koristio kao kataplazma (vrući oblog za lokalnu toplinsku terapiju), kod ugriza pasa, za liječenje naslaga na zubima i zubobolje, protiv bolova u zglobovima i za čišćenje čireva. Danas se koristi kod nervozom izazvanih poremećaja sna i funkcionalnih želučanocrijevnih tegoba. Djelovanje mu je umirujuće, karminativno i antivirusno. Nuspojave, kontraindikacije i interakcije nisu poznate. (Schaffner i sur., 1999)

Esencijalno ulje matičnjaka izrazito je anksiolitično, a djeluje i protuupalno. Indicirano je kod nesanice, histeričnih napadaja, tjeskobe, kod loše probave, te kod tahikardije uzrokovane stresom. Esencijalno ulje smatra se sigurnim, ali ga treba koristiti u vrlo malim dozama. (Marković, 2005)

Biljni pripravci koji sadrže matičnjak obično su u obliku čaja koji se pije te otopina i tekućih oblika koji se uzimaju oralno, ali se tijekom primjene duže drže u ustima. List matičnjaka se također može pronaći i u kombinaciji s drugim biljnim tvarima. Prema zaključku Povjerenstva za biljne medicinske proizvode Europske agencije za lijekove matičnjak djeluje na otklanjanje umjerenih simptoma stresa i kao pomoć pri spavanju. Također se može koristiti za uklanjanje simptoma umjerenih probavnih smetnji poput nadutosti i flatulencije. Matičnjak smiju koristiti odrasli i djeca starija od 12 godina, a mlađima se ne preporuča. (www.ema.europa.eu)



Slika 8. Matičnjak (preuzeto sa www.rhs.org.uk)

4.3.3. HMELJ

Hmelj *Humulus lupulus* L., Cannabaceae je zeljasta trajnica iz čijeg se podanka razvije više stabljika dugih tri do šest metara. (Slika 9) U narodu je najpoznatija po proizvodnji pića, no ima i dugu povijest u liječenju nesanice. U medicinske svrhe koristi se droga *Lupuli strobulus* (češerići hmelja) koja se sastoji od osušenih skupnih plodova vrste *Humulus lupulus*. (Marković, 2005)

Djelovanje hmelja dokazano je još u devetom stoljeću, no nije posve jasno je li se najprije koristio u medicini ili u proizvodnji pića. Medicinski se cvijet hmelja počeo upotrebljavati u vinu kod trovanja, oboljenja mjehura i kamenaca, bolnih erekcija, a stavljao se i u jastuk protiv nesanice. Danas je poznato njegovo umirujuće i uspavljujuće djelovanje. Indikacije za koje se koristi su psihički nemir i stanja straha, poremećaj sna. (Schaffner i sur., 1999)

Hmelj sadrži oko 100 različitih sastavnica, stoga je teško eksplicitno reći koja od njih je odgovorna za sedativni učinak. Kao nuspojava hmelja kod nekih pacijenata se javlja hipersenzitivnost koja se očituje kao dermatitis, a opisani su slučajevi alergijske reakcije na hmelj. Treba ga s oprezom primjenjivati ukoliko pacijent koristi depresore središnjeg živčanog sustava ili antipsihotike jer može dodatno pojačati sedaciju. (Juarascio, 2012)

Prema nekim studijama hmelj ima anksiolitički i sedativni učinak te poboljšava san, posebno kada se uzima u kombinaciji sa 170 mg valerijane. Kada se koristi kao sedativni hipnotik

obično se konzumira u dozi 1-2 g prije odlaska na počinak. Priprema se i u obliku čaja (jedna čajna žličica se prelije vreloom vodom), a na tržištu se pojavljuje i u obliku prašaka, tableta i kapsula. (Kapalka, 2010)

HMPC je na temelju njegove dugotrajne, tradicionalne upotrebe kroz povijest zaključio da se hmelj može koristiti za otklanjanje umjerenih simptoma stresa i kao pomoć pri spavanju. Smiju ga koristiti odrasle osobe i djeca starija od 12 godina, a ne preporuča se mlađima. (www.ema.europa.eu)

Hmelj je biljka sedativnog učinka, a za farmakološku aktivnost je odgovorna α -kiselina sastavnice 2-metil-3-buten-2-ola. Mehanizam djelovanja je povećanje aktivnosti inhibicijskog neurotransmitora gama-aminomaslačne kiseline (GABA). U studiji rađenoj na životinjama zaključeno je da u količini od 2 mg ekstrakt hmelja učinkovito smanjuje aktivnost tijekom noći, djeluje sedativno i može se koristiti kao pomoć pri spavanju. (Franco i sur., 2012)

U jednom je istraživanju pokazano da dva preparata hmelja (alkoholni i CO₂ ekstrakt) reduciraju spontanu lokomotornu aktivnost, povećavaju vremensko trajanje spavanja potaknuto ketaminom te smanjuju tjelesnu temperaturu. (Schiller i sur., 2006)

U hmelju su pronađeni prenilirani kalkoni za koje je u *in vitro* istraživanjima otkriveno da ksantohumol ima kemopreventivno djelovanje, a 8-prenilnaringenin je okarakteriziran kao jedan od najpotentnijih dosad izoliranih fitoestrogena. (Zanoli i Zavatti, 2008)



Slika 9. Hmelj (preuzeto sa www.rhs.org.uk)

4.3.4. PASIFLORA

Pasiflora *Passiflora incarnata* L. Passifloraceae (Slika 10) je samonikla biljka u istočnim i južnim dijelovima Sjeverne Amerike, a kao ukrasna biljka sadi se u cijelom svijetu. Upotrebljava se cijeli nadzemni dio biljke. Prema europskoj regulativi, službeno je ljekovit samo nadzemni dio (zelen) biljke, uključujući cvjetove i listove. (Marković, 2005) Droga *Passiflorae herba* (zelen pasiflore) sastoji se od osušenih nadzemnih dijelova, s cvjetovima ili plodovima vrste *Passiflora incarnata*. Sadrži najmanje 0.3% flavonoida, naročito hiperozida. Glavni sastojci su flavonoidi, maltol, kumarini, eterično ulje, harmalski alkaloidi (harmol, harmalol i harman). (Schaffner i sur., 1999)

Kroz povijest pasiflora se koristila kao sedativ protiv nesanice i za ublažavanje bolova te liječenje epilepsije. Današnja indikacija joj je nervoza i psihički nemir. Nuspojave, kontraindikacije i interakcije nisu poznate. (Schaffner i sur., 1999) Pasiflora je našla primjenu u najčešćim zdravstvenim tegobama suvremenog društva: nervozi, nemiru, nesanici, ali i težim poremećajima kao što su anksioznost i ovisnosti svih vrsta (uključujući i ovisnosti o lijekovima koji djeluju na živčani sustav, nikotinu te nekim vrstama lakših droga). Osobito dobro djeluje kod nesanice i buđenja usred noći. (Marković, 2005)

HMPC je temeljem dugogodišnje sigurne primjene pasiflore zaključio da se njeni pripravci mogu koristiti za ublažavanje umjerenih simptoma psihičkog stresa i kao pomoć pri spavanju. Nisu prijavljene nikakve nuspojave vezane uz njenu primjenu. Pasifloru smiju koristiti odrasle osobe i djeca starija od 12 godina, a ne preporuča se mlađima. (www.ema.europa.eu)

Upotrebom ove biljne droge kod psihičkih tegoba ne razvija se ni tolerancija niti ovisnost. Iznimno rijetko može se javiti bradikardija (smanjen broj otkucaja srca), preosjetljivost ili alergijske reakcije. (Marković, 2005) Ne smije se koristiti tijekom trudnoće jer može izazvati kontrakcije maternice. (<https://nccih.nih.gov/health/passionflower>)

Pasiflora pripada grupi biljaka koje djeluju na središnji živčani sustav a može se kombinirati s drugim ljekovitim biljkama iz te skupine poput valerijane i matičnjaka. Na tržištu se može pronaći u obliku ekstrakta, čaja, tinkture, kapsula i tableta. (Schaffner i sur., 1999)



Slika 10. Pasiflora (preuzeto sa www.nccih.nih.gov)

4.3.5. KAVA-KAVA

Kava-kava, *Piper methysticum*, G. Forst. *Piperaceae* (Slika 11) je biljka koja tradicionalno raste na otocima južnog Pacifika. Droga kava-kava rhizoma, podanak kava-kave sastoji se od osušenih podanaka vrste *Piper methysticum*. Glavni sastojci droge su kavapiron (npr.kavain) i flavonoidi. (Marković, 2005)

Kroz povijest su domoroci na Polineziji i Novoj Gvineji od korijena kava-kave pripremali napitak s umirujućim djelovanjem. Danas se koristi za induciranje sna kod teškoća sa spavanjem izazvanih duševnom ili tjelesnom premorenošću te nervoznih stanja praćenih strahom, napetosti i uznemirenosti. Djeluje spazmolitički, antikonvulzivno, anksiolitički i umirujuće. (Schaffner i sur., 1999)

U ožujku 2002.godine je Američka agencija za hranu i lijekove (FDA, *Food and Drug Administration*) upozorila liječnike i javnost o riziku oštećenja jetre kod korištenja kava-kave. Ukoliko se kombinira s alkoholom može porasti rizik oštećenja jetre. Ekstrakti korijena kava-kave su 2002.godine povučeni s tržišta u nekim državama zbog prijavljenih slučajeva toksičnog djelovanja na jetru. Dugotrajna upotreba visokih doza može uzrokovati nastajanje

suhe, oljuštene kože te žutilo kože. Pretjerana upotreba je povezana sa srčanim problemima i iritacijom oka. (<https://nccih.nih.gov/health/kava>)

Droga je kontraindicirana u trudnoći, mirovanju i kod depresije. Ulazi u interakcije s alkoholom, barbituratima i psihofarmacima pa se preporuča izbjegavati njihovo istodobno korištenje. Kod prekomjerne upotrebe kroz duži period kao nuspojave se mogu javiti ataksija, pomanjkanje teka, dijareja, oštećenje kože i žutilo kože. (Schaffner i sur., 1999)

Ova biljna droga i glavne sastavnice kavalaktoni u in vitro istraživanjima inhibiraju funkciju P-gp – efluksnog glikoproteina koji je uključen u apsorpciju, distribuciju i ekskreciju mnogih lijekova. Inhibicijom P-gp mijenja se farmakokinetika lijekova koji su supstrati tog glikoproteina, što može utjecati na njihovu djelotvornost i sigurnost. Iz tog razloga ekstrakt kava-kave treba s oprezom primjenjivati s drugim lijekovima. (Weiss i sur., 2005)



Slika 11. Kava-kava (preuzeto sa www.nccih.nih.gov)

4.3.6. OSTALI PRIPRAVCI

Lavanda, *Lavandula angustifolia* Miller, *Lamiaceae* je biljka koja tradicionalno raste na Mediteranu, Arapskom poluotoku i Rusiji. (Marković, 2005) Droga *Lavandulae flos* sastoji se od osušenih cvjetova vrste *Lavandula angustifolia*, koji su sakupljeni prije nego se do kraja otvore. Glavni sastojci droge su eterično ulje i tanini. (Schaffner i sur., 1999)

Kroz povijest se koristila kod različitih bolesti i zdravstvenih tegoba, od gihta, iščašenja udova, vrtoglavice, kao diuretik i dr. Za vanjsku primjenu upotrebljavala se u obliku kupki, za ispiranja i utrljavanja u kožu (hiperemijsko djelovanje). U obliku čaja koji se pije koristi se kod uznemirenosti, poremećaja sna, funkcionalnih tegoba u gornjem dijelu trbuha (nervoza želuca, crijevne tegobe). (Schaffner i sur., 1999)

Malo je znanstvenih dokaza o učinkovitosti lavande. Nema dovoljno dokaza o sigurnosti lavande u aromaterapiji (inhalaciji eteričnog ulja). Topikalna primjena razrijeđenog ulja lavande se smatra sigurnom za većinu odraslih pacijenata, ali valja napomenuti da može uzrokovati iritaciju kože. Ukoliko se ulje lavande uzme oralno može djelovati i toksično. (<https://nccih.nih.gov/health/lavender/ataglace.htm>)

HMPC je zaključio da se ulje lavande može koristiti za ublažavanje umjerenih simptoma psihičkog stresa i iscrpljenosti te kao pomoć pri spavanju. (www.ema.europa.eu)

Kamilica, *Matricaria recutita* L., *Asteraceae* je aromatična trajnica visoka do 30 cm. Pod imenom kamilica razlikujemo dvije ljekovite vrste: rimska i njemačka kamilica. Od obje kamilice koriste se osušene cvjetne glavice u drogi *Chamomillae flos*. Rimska kamilica sadrži germakronolide, flavonoide te eterično ulje. Njemačka kamilica sadrži bisabolane, flavonoide, kumarine i fenolne kiseline. (Marković, 2005)

Kamilica je opisana još u antičkim medicinskim spisima, a koristila se u Egiptu, antičkoj Grčkoj i Rimu. Danas je kamilica dodatak prehrani koji se koristi za poremećaje spavanja, anksioznost i gastrointestinalne tegobe (nervoza želuca, nadutost, dijareja).

(<https://nccih.nih.gov/health/chamomile/ataglace.htm>)

Esencijalno ulje rimske kamilice je spazmolitik, blagi sedativ i anksiolitik. Indicirano je kod nervoze, nesanice, stresa i psihičkih šokova, upalnih bolesti kože, spazama. (Marković, 2005) Od nuspojava prijavljene su alergije na kamilicu, u rijetkim slučajevima i anafilaktički šokovi (rizična skupina su pacijenti koji otprije imaju alergiju na neku od biljaka iz iste skupine -

Asteraceae). Prijavljene su interakcije kamilice s varfarinom i ciklosporinom. (<https://nccih.nih.gov/health/chamomile/ataglance.htm>) Na tržištu je nalazimo u obliku čaja, tekućih ekstrakata, kapsula i tableta, a može biti primijenjena i na kožu u obliku kreme ili kao voda za ispiranje usta.

Magnezij je mineral neophodan za funkcioniranje ljudskog organizma. Kofaktor je brojnih enzimskih reakcija u organizmu. Važan je za normalno funkcioniranje živčanog i mišićnog sustava, regulaciju krvnog tlaka te stvaranje proteina i DNA. Starenjem se smanjuje količina magnezija u našem tijelu, a prema nekim istraživanjima nedostatak magnezija može uzrokovati nesanicu. Nedostatne količine magnezija mogu uzrokovati grčeve i umor u nogama te tako dodatno utjecati na kvalitetu sna. (Banić, 2017) Studije su pokazale da suplementacija magnezijem može poboljšati kvalitetu spavanja. Prva, rađena na starijoj populaciji s ciljem dokazivanja učinka suplementacije magnezija na nesanicu, pokazala je pozitivne rezultate. Pacijenti su se subjektivno osjećali odmorniji, manje vremena je bilo potrebno da usnu, trajanje sna se produžilo, a objektivnim biokemijskim pokazateljima se to i potvrdilo (povećana koncentracija melatonina i kortizola u serumu). (Abbasi i sur., 2012)

Drugom studijom se pozitivnim pokazao učinak kombinacije melatonina, magnezija i cinka na primarnu nesanicu. Pacijenti su lakše usnivali, trajanje sna je bilo duže, kvaliteta sna veća, budili su se odmorniji. (Rondanelli i sur., 2011)

Potreban je oprez kod izdavanja dodataka prehrani na bazi magnezija kod pacijenata koji su na terapiji bifosfonatima (magnezij im može smanjiti apsorpciju), antibioticima (tetraciklini i kinoloni mogu stvoriti netopljive komplekse s magnezijem), diureticima (Henleove petlje i tiazidski mogu povećati eliminaciju magnezija iz organizma). (Banić, 2017)

4.4. FARMAKOLOŠKA TERAPIJA

Farmakološka terapija za liječenje poremećaja spavanja uključuje sljedeće skupine lijekova: benzodiazepine, nebenzodiazepinske agoniste benzodiazepinskog veznog mjesta, melatonin i agoniste melatoninskih receptora, antagoniste oreksinskih receptora, barbiturate, agoniste dopamina, antihistaminike, antidepresive i metilfenidat.

Poremećaji spavanja su česti, a često su posljedica neodgovarajućeg liječenja osnovne fizičke ili psihijatrijske bolesti. U nekim slučajevima nefarmakološke mjere nisu dovoljne pa je potrebna primjena lijekova sa sedativnim i hipnotskim djelovanjem. (Katzung i sur., 2011)

Potrebno je naglasiti da je većina lijekova namijenjena samo za kratkotrajnu primjenu u liječenju kratkotrajne nesanice te je opravdana njihova primjena „po potrebi“.

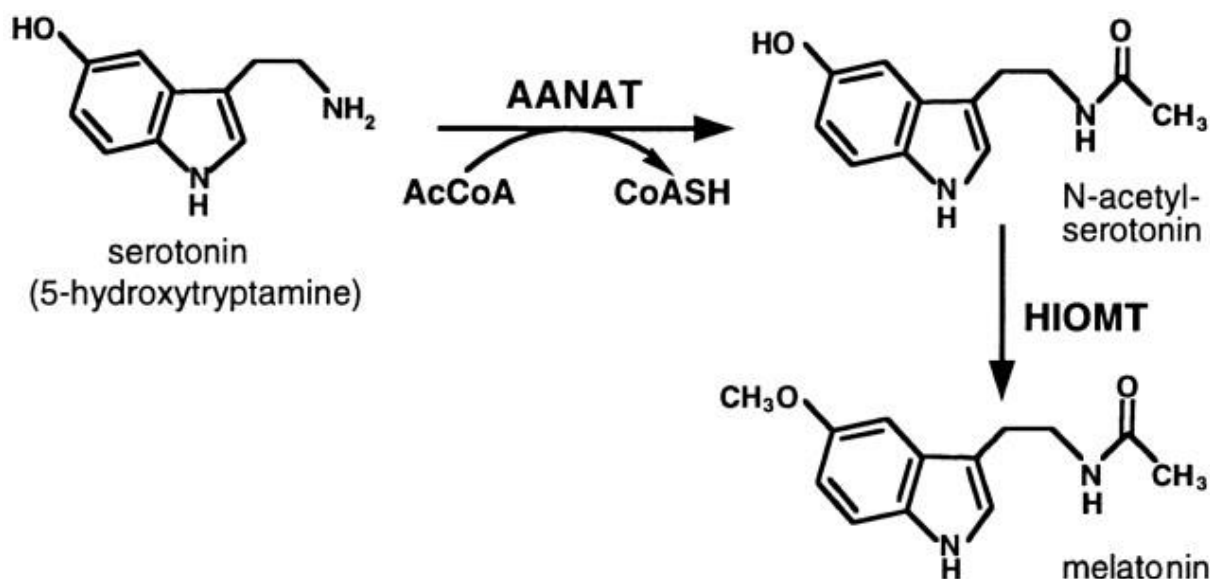
Ovisno o opisu problema sa spavanjem i dominantnim simptomima nesanice, za pacijenta se odabire onaj lijek koji omogućava brzo usnivanje (smanjuje latenciju do pojave sna) i dovoljno trajanje spavanja, uz minimalnu mamurnost (pospanost, neraspoloženje, motorička i mentalna depresija) idućeg dana. (Katzung i sur., 2011)

Prema podacima Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u Izvješću o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2016. godini, lijekovi koji djeluju na živčani sustav su već treću godinu za redom drugi po ukupnoj potrošnji prema DDD (definirana dnevna doza)/1000 stanovnika/dan po glavnim skupinama anatomske-terapijsko-kemijske klasifikacije lijekova.

Na listi 50 najkorištenijih lijekova po DDD/1000 stanovnika/dan u 2016. godini nalazimo čak pet lijekova iz skupine benzodiazepina i nebenzodiazepinskih agonista benzodiazepinskog veznog mjesta, a ti lijekovi su: diazepam (4. mjesto), alprazolam (8. mjesto), zolpidem (24. mjesto), oksazepam (49. mjesto), lorazepam (50. mjesto). Isti lijekovi se nalaze i na listama iz 2015. i 2014. godine, s malim razlikama u rednim brojevima. (www.halmed.hr)

4.4.1. MELATONIN i ANALOZI

Melatonin (5-metoksi-N-acetiltriptamin) nastaje N – acetilacijom i O – metilacijom 5 – hidroksitriptamina (serotonina). (Mihic i Harris, 2011)



Slika 12. Nastanak melatonina iz serotonina (Burgess Hickman i sur., 1999)

Melatonin se sintetizira u pinealnoj žlijezdi, endokrinoj žlijezdi koja ima ulogu u održavanju cirkadijalnog ritma. Ta žlijezda sadrži dva enzima koji acetilacijom i O– metilacijom pretvaraju 5-HT u njegov hormonski produkt melatonin (Slika 12). Ritam sekrecije melatonina se kontrolira signalima iz retine (visoka sekrecija noću, niska danju), putem noradrenergičnog retinohipotalmičkog puta koji završava u suprahiazmatičnoj jezgri hipotalamusa, strukturi koja se naziva „biološkim satom“ koji generira cirkadijalni ritam. Retinalni kontrolni sustav služi za inhibiciju sekrecije melatonina kada je visoki intenzitet svjetla. Receptori za melatonin su tipični receptori vezani za G–protein, pronađeni uglavnom u mozgu i retini te u perifernim tkivima. Primijenjen oralno, melatonin se dobro apsorbira, ali brzo metabolizira, poluvijek u plazmi mu je nekoliko minuta. (Rang i sur., 2006)

Zbog smanjenog stvaranja endogenog melatonina s povećanjem dobi, melatonin može djelotvorno poboljšati kakvoću sna osobito u osoba s primarnom nesanicom starijih od 55 godina. (www.ema.europa.eu)

Melatonin pomaže kod nekoliko poremećaja spavanja kao što su *jet lag*, *delayed sleep* sindrom i problemi sa spavanjem uslijed izloženosti smjenskom radu. U istraživanju koje je 2007. godine proveo *American Academy of Sleep Medicine* (AASM) preporučeno je koristiti melatonin kao pomoć pri spavanju tijekom dana, što je povezano sa radom u smjenama.

Mladi i odrasli sa *delayed sleep* sindromom imaju poteškoće usnivanja prije dva sata u noći i s jutarnjim buđenjem. U izvješću iz 2007.godine preporuča se kombinirati suplemente melatonina i bihevioralni pristup. (<https://nccih.nih.gov/health/melatonin>)

U vremenu između 2 i 7 sati u noći biološki ritam i kumulirana pospanost smanjuju budnost. Dugogodišnja izloženost smjenskom radu s posljedičnim poremećajem spavanja i po danu i po noći ima za posljedicu i slabljenje psihomotoričkih performanca, emocionalne poremećaje, sklonost kroničnim, osobito psihosomatskim bolestima. (Hodoba, 2002)

AASM smjernice također preporučaju koristiti melatonin za smanjenje simptoma *jet laga* i poboljšanje spavanja tijekom leta kroz nekoliko vremenskih zona (najčešće tri) pri čemu se „unutarnji sat“ sporo prilagođava novonastalim uvjetima. Simptomi *Jet laga* su najizraženiji u vremenu kada je unutarnja potreba za spavanjem najjača. (Hodoba, 2002)

Provedena je studija kojoj je cilj bio procijeniti djelotvornost melatonina kod putnika koji su preletjeli pet ili više vremenskih zona. Devet od deset ispitivanja potvrdilo je da melatonin kada je uzet neposredno prije odlaska na spavanje smanjuje simptome *jet-lag-a*. Doze od 0.5 mg i 5 mg melatonina bile su sličnog učinka, ali ipak je doza od 5 mg dovela do bržeg usnivanja i kvalitetnijeg sna. Doze iznad 5 mg nisu pokazale dodatni jači učinak. Zanimljivo, učinak melatonina je manji ako se putuje s istoka na zapad, a veći u obrnutom smjeru, sa zapada na istok. Ako se melatonin uzme u pogrešno vrijeme (ranije tijekom dana) može uzrokovati pospanost i težu prilagodbu na lokalno vrijeme. (Herxheimer i Petrie, 2002)

Dodaci prehrani koji sadrže kemijske prekursore melatonina L-triptofan i 5-hidroksitriptofan su također istraživani kao pomoć pri spavanju, no nisu pokazali učinak u liječenju nesanice. (www.nccih.nih.gov)

Preparat melatonina od 2 mg s postepenim oslobađanjem (Circadin®) je odobrila EMA kao monoterapiju za kratkoročno liječenje primarne nesanice, koju karakterizira loša kvaliteta sna, u bolesnika u dobi od 55 ili više godina. Preporučena doza je 2 mg jedanput dnevno, 1-2 sata prije odlaska na spavanje i nakon obroka. Ova se doza može uzimati do trinaest tjedana. (www.ema.europa.eu)

U istraživanju provedenom 2014.godine s ciljem definiranja optimalne doze primijenjenog melatonina u starijih od 55 godina, zaključeno je da terapiju treba započeti s najnižom

mogućom dozom brzo-otpuštajućih oblika melatonina, a treba izbjegavati sporo-otpuštajuće oblike. (Vural i sur., 2014)

Alkohol se ne smije konzumirati s melatoninom jer smanjuje njegovu učinkovitost. Circadin® može pojačati sedativna svojstva benzodiazepinskih i nebenzodiazepinskih hipnotika (zaleplon, zolpidem, zopiklon i eszopiklon). Nema dostupnih kliničkih podataka o utjecaju melatonina na trudnoću, pa se primjena ne preporučuje kod trudnica. Endogeni melatonin je pronađen u mlijeku u ljudi, pa se u majčino mlijeko vjerojatno izlučuje i egzogeni melatonin. Stoga se ne preporučuje dojenje ženama koje se liječe melatoninom. (www.ema.europa.eu)

Farmakokinetička svojstva melatonina su sljedeća: apsorpcija peroralno primijenjenog melatonina je potpuna u odraslih osoba, a može biti smanjena u starijih osoba do 50%. Bioraspoloživost iznosi 15%, zbog metabolizma tijekom prvog prolaska kroz jetru (metabolizira se 85% doze). Vrijeme potrebno da se postigne maksimalna koncentracija u plazmi (T_{max}) nastupa nakon tri sata u stanju sitosti. Prisutnost hrane odgađa apsorpciju melatonina. Vezanje melatonina za proteine plazme iznosi približno 60%. U metabolizam melatonina uključeni su izoenzimi CYP 1A1, 1A2 i 2C19. Terminalni poluvijek eliminacije (t_{1/2}) iznosi 3.5–4 sata. Eliminacija se odvija izlučivanjem metabolita putem bubrega, od čega se 89% izluči u obliku konjugata, a 2% se izluči nepromijenjeno. (www.ema.europa.eu)

Suplementi melatonina su sigurni za korištenje tijekom kratkog vremenskog perioda, a manje se zna o sigurnosti kronične primjene. Nuspojave melatonina su rijetke, a uključuju glavobolju, vrtoglavicu i mučninu. Nisu prijavljene nikakve značajnije nuspojave kod djece. (www.ema.europa.eu)

4.4.1.1. RAMELTEON

Ramelteon je sintetski agonist melatoninskih MT-1 i MT-2 receptora. Pozitivno djeluje na promociju spavanja u istraživanjima rađenima na mačkama i majmunima. Prema kliničkim istraživanjima ramelteon smanjuje vrijeme do usnivanja i promovira spavanje u pacijenata s kroničnom nesanicom, uključujući i stariju populaciju. Poput melatonina, i ramelteon promovira spavanje tako što regulira ritam spavanje/budnost djelovanjem na melatoninske receptore, po čemu se razlikuje od djelovanja ostalih hipnotika. (Srinivasan i sur., 2009)

Ramelteon je triciklički sintetski analog melatonina, koji se u organizmu metabolizira u četiri glavna metabolita. Ima duže poluvrijeme života nego melatonin. Učinkovit je u smanjenju latencije do pojave sna i povećanju ukupnog vremena spavanja u istraživanjima na majmunima. Provedene su brojne kliničke studije koje su istraživale učinak ramelteona na kroničnu nesanicu. U gotovo svim studijama, ramelteon je u različitim dozama od 4, 8 ili 16 mg značajno skratio vrijeme potrebno za usnivanje i produžio trajanje spavanja. (Pandi-Perumal i sur., 2009)

Lijek dokazano učinkovito djeluje na poboljšanje spavanja u odraslih i starijih pacijenata s nesanicom, bez da pritom izaziva mamurnost, ovisnost i kognitivne poremećaje. Može se koristiti istovremeno s antidepresivom agomelatinom za liječenje primarne nesanice i depresijom izazvane nesanice. (Srinivasan i sur., 2011)

Ramelteon je odobrila američka FDA za terapiju nesanice karakteriziranu teškim usnivanjem. Pretraživanjem literature nađeno je dvanaest randomiziranih, kontrolnih studija u kojima je potvrđeno da ramelteon u dozi od 4 do 32 mg smanjuje latenciju do pojave postojanog sna između 10 i 19 minuta, a povećava ukupno vrijeme spavanja za 8 do 22 minute. Najčešće nuspojave koje može izazvati su glavobolja, vrtoglavica, somnolencija, umor i mučnina. (Borja i Daniel, 2006)

Lijek zasad nije registriran na hrvatskom niti na europskom tržištu. (www.halmed.hr)

Farmakokinetika lijeka je sljedeća: apsorpcija- uzet oralnim putem brzo se apsorbira, do 84%, a bioraspoloživost lijeka iznosi 1.8% zbog metabolizma tijekom prvog prolaska kroz jetru, distribucija- 82% lijeka se veže za proteine plazme, biotransformacija- metabolizira se u jetri djelovanjem enzima CYP 1A2, CYP 2C i CYP 3A4, eliminacija- poluvrijeme života aktivnih hidroksiliranih metabolita ramelteona iznosi 1-2.6 sati. (Atkin i sur., 2018)

4.4.1.2. TASIMELTEON

Tasimelteon je regulator cirkadijalnog ritma koji resetira biološki sat u suprahijazmatskoj jezgri. Tasimelteon djeluje kao dvostruki agonist melatoninskih MT-1 i MT-2 receptora, s većim afinitetom prema MT-2 receptoru. (www.ema.europa.eu)

Djelotvoran je u smanjenju latencije do pojave sna i u resetiranju cirkadijalnog melatoninskog ritma, pa je potencijalno prihvatljiv za terapiju *jet lag-a*, smjenskog rada i poremećaja spavanja povezanih s disfunkcionalnim cirkadijalnim ritmom. Pretpostavlja se da bi mogao biti koristan i u terapiji depresivnih poremećaja, koji su povezani sa cirkadijalnom disfunkcijom. (Hardeland, 2009)

Tasimelteon je indiciran za liječenje poremećaja cirkadijalnog ritma budnosti i spavanja koji ne traje 24 sata, u potpuno slijepih odraslih osoba (*non-24-hour sleep-wake disorder*) (Atkin i sur., 2018) Taj poremećaj cirkadijalnog ritma javlja se kod slijepih osoba koje nemaju percepciju svjetlosti, zbog čega se javlja nesanica tijekom noći i dnevna pospanost, sa asimptomatskim periodima. Tasimelteon može uzrokovati glavobolju, povećanje alanin aminotransferaza, noćne more i neobične snove, infekcije gornjih dišnih putova i urinarnog trakta. (Neubauer, 2015)

U Hrvatskoj je tasimelteon registriran pod nazivom Hetlioz[®]. Preporučena doza lijeka je 20 mg (1 kapsula) dnevno, a uzima se jedan sat prije spavanja, svake večeri u isto vrijeme. Lijek je namijenjen za kroničnu primjenu, a tri mjeseca nakon početka liječenja liječnik treba procijeniti odgovor bolesnika na lijek. Preporuča se izbjegavanje tasimelteona tijekom trudnoće i dojenja. Lijek može uzrokovati somnolenciju, pa bi pacijenti nakon njegovog uzimanja svoje aktivnosti trebali ograničiti na pripremu za odlazak na spavanje. Potreban je oprez kod istovremenog uzimanja tasimelteona i fluvoksamina i ostalih jakih inhibitora CYP 1A2 (ciprofloksacin i enoksacin) zbog mogućeg povećanja izloženosti tasimelteonu te rifampicina i ostalih induktora CYP 3A4. (www.ema.europa.eu)

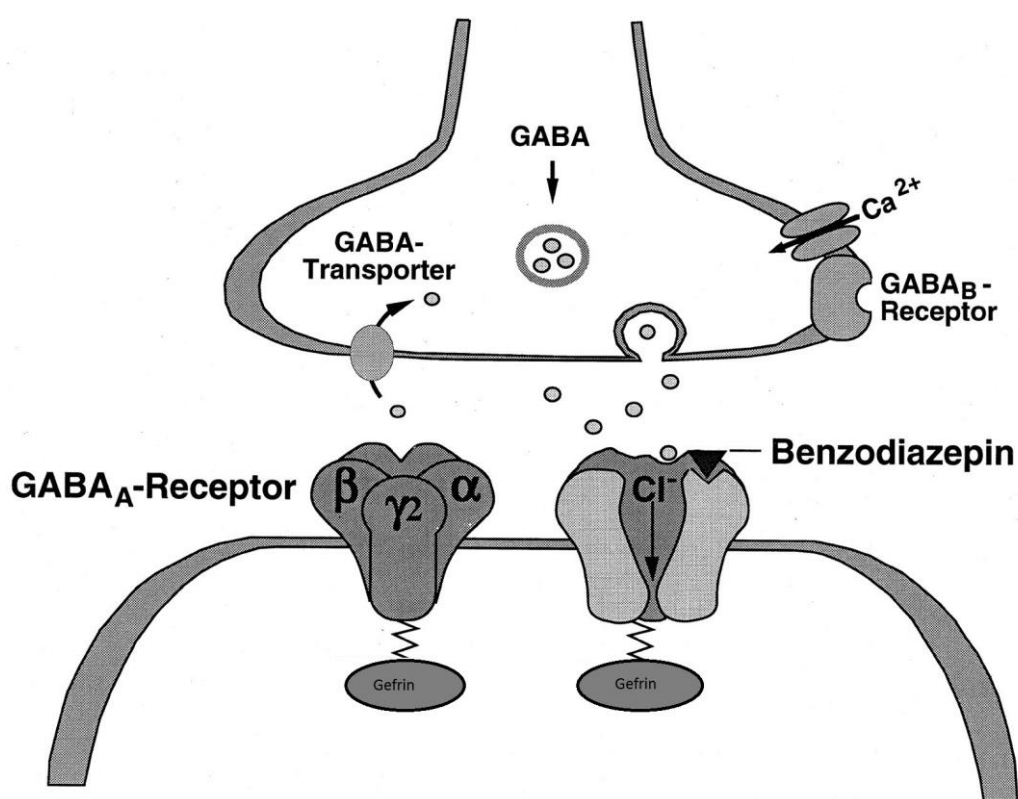
Farmakokinetika lijeka je sljedeća: bioraspoloživost nakon oralne primjene iznosi 38.2%, poluvrijeme života iznosi oko 1.3 sata, hrana može utjecati na apsorpciju (smanjiti C_{max} i odgoditi T_{max}) pa ga se ne preporuča uzimati nakon obroka. (Atkin i sur., 2018)

Vršna koncentracija tasimelteona postignuta je otprilike 0,5 sati nakon primjene lijeka oralnim putem prije obroka. Pri terapijskim koncentracijama tasimelteon se veže za proteine

plazme 90%. CYP 1A2 (35,4%), CYP 3A4 (24,3%), CYP 2C9 (18,8%) i CYP 2C19 (15,1%) su enzimi za koje je pokazano da sudjeluju u biotransformaciji tasimelteona. 80% tasimelteona u obliku metabolita se izlučuje urinom, a 4% fecesom. (www.ema.europa.eu)

4.4.2. BENZODIAZEPINI

Benzodiazepini su najvažnija skupina lijekova koja se koristi u terapiji anksioznih stanja i nesanicе. Osnova molekule benzodiazepina je sedmeročlani prsten fuzioniran s aromatskim prstenom, s četiri glavne supstitucijske grupe koje se mogu modificirati bez gubitka aktivnosti. Ovi spojevi imaju slične farmakološke učinke, iako postoji određeni stupanj selektivnosti. Mehanizam djelovanja im je sljedeći: djeluju selektivno na tip A receptora za gama-aminomaslačnu kiselinu (GABA_A -receptore) koji posreduju u brznoj inhibitornoj sinaptičkoj transmisiji u cijelom središnjem živčanom sustavu (SŽS). Benzodiazepini potenciraju učinak GABA-e tako da povećavaju učestalost otvaranja kloridnih kanala koje posreduje GABA. Kao pozitivni alosterički modulatori, oni se specifično vežu za regulatorno vezno mjesto na receptoru, koje se razlikuje od veznog mjesta za GABA-u i djeluju alosterički tako da povećavaju afinitet GABA-e za receptor. (Rang i sur., 2006)



Slika 13. Djelovanje benzodiazepina na GABA_A -receptore (Möhler i sur., 2002)

GABA_A-receptor je pentamerni kompleks kojeg čini kombinacija pet od ukupno osamnaest ili više različitih proteinskih podjedinica između kojih je kanal za ione klora. U različitim dijelovima mozga pojavljuju se različite kombinacije tih pet podjedinica. Postoji šest izoformi α -podjedinice ($\alpha 1$ - $\alpha 6$). Istraživanjima na miševima pokazano je da ukoliko se napravi mutacija na $\alpha 1$ -podjedinici (koja je u mozgu najrasprostranjenija-60%), smanjuje se sedativni i amnestički učinak benzodiazepina te umanjuje antikonvulzivni učinak, dok mutacija na $\alpha 2$ – podjedinici (15–20% zastupljen u mozgu) smanjuje anksiolitički, ali ne utječe na sedativni učinak. Znači da se različiti učinci benzodiazepina mogu povezati s različitim podtipovima GABA receptora. (Rang i sur., 2006)

Glavna izoforma GABA_A receptora (Slika 13) koja se nalazi u mnogim regijama mozga sastoji se od dvije podjedinice $\alpha 1$, dvije $\beta 2$ i jedne $\gamma 2$ podjedinice. U toj izoformi receptora dva mjesta za vezanje GABA-e nalaze se između $\alpha 1$ i $\beta 2$ podjedinica, a džep za vezanje benzodiazepina nalazi se između $\alpha 1$ i $\gamma 2$ podjedinica. Svi benzodiazepini povećavaju učinkovitost GABA-ergične sinaptičke inhibicije, ali nisu zamjena za GABA-u, nego alosterički povećavaju učinke GABA-e, bez mogućnosti da sami izravno aktiviraju GABA_A-receptore, ili otvaraju kloridni kanal povezan s tim receptorom. (Katzung i sur., 2011)

S obzirom na biološku funkciju GABA transmisije, najvažniji učinci benzodiazepina su: sedativno-hipnotički, anksiolitički, miorelaksirajući i antikonvulzivni.

Učinci benzodiazepina na san uključuju smanjenu latenciju za uspavljivanje (vrijeme do pojave sna), trajanje non-REM faze 2 spavanja je produljeno, trajanje REM faze spavanja je skraćeno, trajanje faze 4 non-REM sporovalnog spavanja je produljeno. Svi hipnotici smanjuju udio REM faze spavanja, iako benzodiazepini nešto manje od drugih, što je njihova prednost. (Katzung i sur., 2011)

Ako se benzodiazepini rabe svake noći, razvit će se tolerancija. To može dovesti do potrebe za povećanjem doze kako bi se postigao željeni učinak. Anterogradna amnezija se pojavljuje do neke mjere sa svim benzodiazepinima koji se rabe kao hipnotici. (Katzung i sur., 2011)

Benzodiazepini skraćuju vrijeme uspavljivanja i produljuju ukupno trajanje spavanja. Drugi učinak javlja se samo u ljudi koji noću spavaju manje od šest sati. Oba učinka slabe nakon redovite upotrebe ovih lijekova tijekom jednog do dva tjedna zbog razvoja tolerancije.

Benzodiazepini dovode do poboljšanja u subjektivnoj ocjeni kvalitete spavanja, međutim može se javiti pogoršanje (tzv. povratna nesanica) po završetku uzimanja lijeka. Sedacija je posljedica aktivnosti na GABA_A-receptorima koji sadrže $\alpha 2$ -podjedinicu. Dugotrajna upotreba benzodiazepina u regulaciji spavanja je nepoželjna zbog razvoja tolerancije, ovisnosti te izazivanja mamurnosti, no povremeno korištenje (npr. kod smjenskih radnika) je učinkovito. (Rang i sur., 2006)

Loša svojstva benzodiazepina su: nuspojave tijekom pravilne terapijske upotrebe (pospanost, konfuzija, amnezija i poremećaj koordinacije, smanjivanje radne sposobnosti), tolerancija i ovisnost. Uslijed akutnog predoziranja, posebice u kombinaciji s alkoholom ili drugim depresorima SŽS-a, može doći do depresije disanja, što može dovesti do smrti. (Rang i sur., 2006)

Određeni gubitak učinkovitosti hipnotičkog djelovanja benzodiazepina može se razviti nakon kontinuirane primjene tijekom nekoliko tjedana. Primjena benzodiazepina može dovesti do razvoja fizičke i psihičke ovisnosti. Rizik od ovisnosti raste s većim dozama i trajanjem liječenja. Jednom kad se razvije fizička ovisnost, nagli prekid liječenja može biti popraćen simptomima ustezanja koji uključuju glavobolju, bolove u mišićima, izrazitu anksioznost, napetost, nemir, smetenost i razdražljivost (www.halmed.hr)

Bolesnike treba upozoriti da benzodiazepini mogu utjecati na sposobnost obavljanja složenijih zadataka (npr. upravljanje vozilima i strojevima) zbog izazivanja sedacije, amnezije, poremećene koncentracije i oslabljene motorne koordinacije. (Uzun i sur., 2010)

Prema dužini djelovanja (što ovisi i o $t_{1/2}$ u plazmi) dijele se na bezodiazepine s kratkim djelovanjem (medazepam, midazolam), srednje–dugim (oksazepam, lorazepam, bromazepam, alprazolam, nitrazepam) i dugim djelovanjem (diazepam, flurazepam). Midazolam je lijek kratkog djelovanja pa se koristi kod problema s usnivanjem, nitrazepam srednje–dugog pa se koristi kod problema s buđenjem tijekom noći i isprekidanim snom, a diazepam i flurazepam imaju dugo djelovanje i pomažu kod preranog buđenja. (Griffin i sur., 2013)

Benzodiazepini registrirani u Hrvatskoj su: alprazolam, bromazepam, lorazepam, medazepam, oksazepam, diazepam, midazolam, nitrazepam i flurazepam. Kao anksiolitici su registrirani alprazolam, bromazepam, lorazepam, medazepam i oksazepam i oni dolaze u obliku tableta i kapsula. Diazepam je registriran kao anksiolitik, sedativ, miorelaksans i antikonvulziv, a dolazi u obliku tableta i otopina za injiciranje i rektalnu primjenu. Midazolam je sedativ i

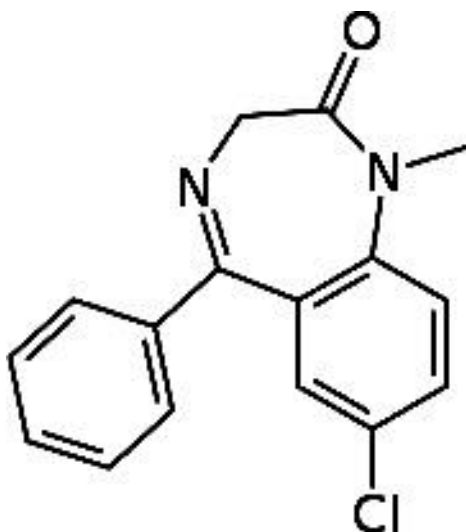
hipnotik, a nitrazepam i flurazepam hipnotici. Midazolam se može koristiti kao tableta, otopina za injiciranje ili rektum, a nitrzepam i flurazepam u obliku tableta i kapsula. (www.halmed.hr)

Benzodiazepini su jedna od najčešće propisivanih skupina lijekova. Tome u prilog ide poznati mehanizam djelovanja, široki spektar primjene (od anksioznih stanja do liječenja epilepsije), dobra podnošljivost, mala toksičnost. No, kod propisivanja tih lijekova svakako treba uzeti u obzir mogući razvoj ovisnosti i tolerancije, interakcije s alkoholom i drugim depresorima središnjeg živčanog sustava te zloupotrebu.

U kombinaciji s drugim depresorima SŽS-a, posebno alkoholom, mogu izazvati tešku, ponekad i smrtonosnu depresiju disanja. U takvim situacijama koristi se antidot flumazenil. Flumazenil je antagonist veznoga mjesta za benzodiazepine u sklopu GABA_A- receptora. On blokira učinke benzodiazepina i zolpidema. Klinički se primjenjuje za poništavanje učinaka predoziranja benzodiazepinima, a primjenjuje se intravenski. U ovisnika o benzodiazepinima može izazvati sindrom ustezanja. (Katzung i sur., 2011)

Djeca majki koje su kontinuirano uzimale benzodiazepine tijekom posljednjeg razdoblja trudnoće mogu razviti fizičku ovisnost, a postoji i rizik od razvoja simptoma ustezanja u postnatalnom razdoblju. Budući da se benzodiazepini izlučuju u majčino mlijeko, ne bi se smjeli primjenjivati tijekom dojenja. (Uzun i sur., 2010)

4.4.2.1. DIAZEPAM



Slika 14. Struktura diazepama (Griffin i sur., 2013)

Diazepam (Slika 14) je lijek vrlo širokog spektra primjene. Terapijske indikacije su mu sljedeće: u liječenju anksioznih stanja (napetost, uznemirenost, agresivnost, strah), kao hipnotik za kratkotrajno liječenje nesanice, za ublažavanje simptoma apstinencije od alkohola, kao dodatna terapija pri spazmima skeletne muskulature, kod konvulzija (dodatak drugim antikonvulzivima u prevenciji epileptičkih napada), za smirenje bolesnika prije operativnog zahvata. (Griffin i sur., 2013)

Liječenje treba započeti s najmanjom učinkovitom dozom koja odgovara određenom stanju. Trajanje liječenja treba biti što kraće ovisno o indikaciji, ali ne smije biti dulje od 4 tjedna za nesanicu, odnosno 8 do 12 tjedana u slučajevima anksioznosti, uključujući i razdoblje postupnog prekida terapije. Bolesnika treba obavijestiti o ograničenoj duljini liječenja i objasniti kako će doza biti progresivno smanjivana. Također, bolesniku treba objasniti mogućnost pojave povratnog (*rebound*) učinka koji se može javiti tijekom prekida terapije. Važno je upozoriti da se dugodjelujući benzodiazepin diazepam ne zamjenjuje s kratkodjelujućim benzodiazepinima jer može doći do pojave simptoma ustezanja. Ukoliko pacijent pati od nesanice udružene s anksioznošću preporučena doza je 5 do 15 mg lijeka prije spavanja. Potrebno je primijeniti najmanju dozu koja kontrolira simptome. Liječenje punom dozom ne bi trebalo trajati dulje od 4 tjedna. Diazepam je kontraindiciran za liječenje apneje u snu. (www.halmed.hr)

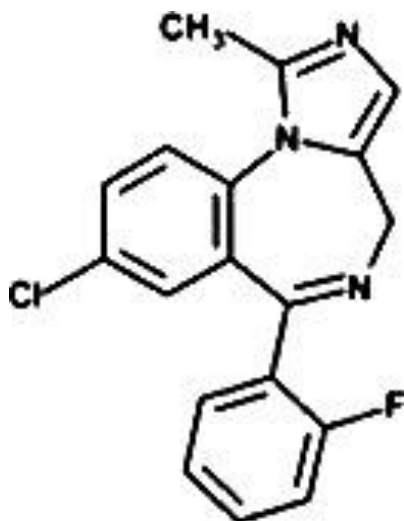
Lijek ulazi u brojne interakcije s drugim lijekovima. Pojačano djelovanje na sedaciju i respiraciju može nastupiti kod istodobne primjene diazepama s tvarima koje imaju sedirajući učinak na SŽS kao što su opijati (kodein, fentanil, metadon, morfin, oksikodon, tramadol), antidepresivi, antipsihotici, anksiolitici, hipnotici, antiepileptici, anestetici i alkohol. S obzirom da se lijek metabolizira putem CYP 3A4 i CYP 2C19 enzima, na njegovu koncentraciju u organizmu, a time i na njegovo djelovanje, mogu utjecati ketokonazol, oralni kontraceptivi, miorelaksansi, ranitidin i cimetidin.

Ukoliko pacijent koristi antacide, preporuča se prvo uzeti diazepam, te nakon jednog sata antacid. Trudnicama, osobito tijekom prvog i posljednjeg tromjesečja, i dojiljama ne preporuča se primjena diazepama. (<https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a682047.html>)

Smatra se da diazepam nije siguran kod pacijenata starijih od 65 godina zbog miorelaksirajućeg učinka (postoji rizik od padova te posljedičnog prijeloma vrata bedrene kosti). Tijekom korištenja diazepama pacijenti ne smiju konzumirati alkohol zbog mogućeg povećanog učinka diazepama s pojavom teške sedacije te depresije disanja i negativnog učinka na kardiovaskularni sustav. (Griffin i sur., 2013)

Farmakokinetika diazepama je sljedeća: apsorpcija – lijek se brzo i potpuno apsorbira iz gastrointestinalnog trakta, a vršne koncentracije u plazmi postižu se 30 do 90 minuta nakon oralne primjene, distribucija– u visokom se postotku vežu za proteine plazme (98%), diazepam i njegovi metaboliti prolaze krvno–moždanu i placentarnu barijeru i mogu se naći u majčinu mlijeku, biotransformacija (oksidativni metabolizam diazepama posredovan je CYP 3A4 i CYP 2C19 enzimima)– metabolizira se u farmakološki aktivne metabolite kao što su desmetildiazepam, temazepam i oksazepam, eliminacija – lijek se eliminira renalnim putem. (Griffin i sur., 2013)

4.4.2.2. MIDAZOLAM



Slika 15. Struktura midazolama (Griffin i sur., 2013)

Midazolam (Slika 15) je lijek za čije djelovanje nastupa vrlo brzo i traje kratkotrajno. Indiciran je za: kratkoročno liječenje nesanice samo u slučajevima kada je poremećaj težak, onesposobljava ili dovede pojedinca u stanje krajnje iscrpljenosti, te za sedaciju u premedikaciji prije kirurških ili dijagnostičkih zahvata. Liječenje mora trajati što je kraće moguće (od nekoliko dana do najviše dva tjedna).

U jednoj je studiji na zdravim dobrovoljcima pokazano da midazolam primijenjen u dozi od 15 mg neposredno pred spavanje učinkovitije inducira san i produžuje trajanje spavanja od doze 7.5 mg, bez uzrokovanja pospanosti i utjecaja na psihomotornu funkciju sljedeći dan. (Monti i sur., 1993)

Liječenje nesanice treba započeti s najnižom preporučenom dozom. U starijih osoba preporučena doza iznosi 7.5 mg jer je kod njih sedacijski učinak jači, pa je i rizik od kardiorespiratorne depresije veći. Za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega i jetre također je preporučena doza 7.5 mg. Liječenje se ne smije prekinuti naglo, već se treba postepeno smanjivati doza. Lijek je kontraindiciran kod sindroma apneje u spavanju. (www.halmed.hr)

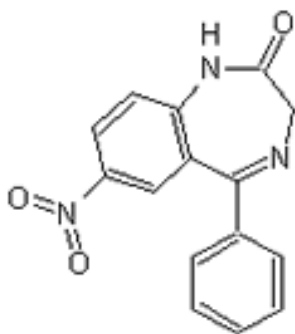
Midazolam u obliku otopine za injekcije se koristi prije operativnih zahvata, a djeluje sedativno, anksiolitički i uzrokuje anterogradnu amneziju. Također se koristi i tijekom dijagnostičkih pregleda, terapije ili endoskopskih pregleda. Može se primijeniti i intravenski za indukciju opće anestezije. Kao moguće nuspojave lijeka javljaju se kašalj, kratkoća disanja,

nekontrolirani pokreti mišića, promjene u raspoloženju i ponašanju, mučnina, povraćanje, zaboravljivost. (Reves i sur., 1985)

Lijek se metabolizira putem CYP 3A4 enzima, pa ukoliko se kombinira s inhibitorima tog enzima (ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, inhibitori proteaze HIV-a, flukonazol, klaritromicin, eritromicin, verapamil) može djelovati duže, zbog čega se doza mora smanjiti, a ukoliko se kombinira s induktorima CYP 3A4 (rifampicin, karbamazepin, fenitoin, gospina trava) učinak mu može biti slabiji i trajanje djelovanja kraće pa se doza mora povišiti. Kao i kod ostalih benzodiazepina, treba izbjegavati istodobno konzumiranje alkohola, drugih sedativa/hipnotika, opioda, antipsihotika te drugih benzodiazepina zbog pojačanja sedacijskih/hipnotičkih učinaka. Primjena midazolama u posljednjem tromjesečju trudnoće može ostaviti štetne posljedice na novorođenče pa se ne preporuča njegova primjena kod trudnica. Midazolam se izlučuje u majčino mlijeko pa se njegova upotreba ne preporuča niti dojiljama. (www.halmed.hr)

Farmakokinetika lijeka: apsorpcija – brzo i potpuno se apsorbira nakon oralne primjene, bioraspoloživost iznosi između 30 i 70%, distribucija – 96-98% midazolama se veže za proteine plazme, prelazi barijeru posteljice i izlučuje se u majčino mlijeko, biotransformacija – midazolam se hidroksilira pomoću izoenzima CYP 3A4 i CYP 3A5, glavni metabolit je 1-hidroksimidazolam, manje od 1% lijeka se izlučuje u neizmijenjenom obliku, eliminacija – poluvrijeme eliminacije iznosi 1.5–2.5 sata, a izlučuje se urinom. (www.halmed.hr)

4.4.2.3. NITRAZEPAM



Slika 16. Struktura nitrazepama (www.druginfosys.com)

Nitrazepam (Slika 16) se koristi za liječenje kratkotrajnih problema sa spavanjem kao što su poteškoće s usnivanjem, učestalo buđenje tijekom noći i rano-jutarnje buđenje. Lijek je snažan hipnotik, a ima i jaki sedativni, slabi anksiolitički, antikonvulzivni, amnestički i miorelaksirajući učinak. Nitrazepam skraćuje vrijeme potrebno za usnivanjem, a produžuje trajanje spavanja. Koristi se i za liječenje epileptičkih napadaja.

(www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov)

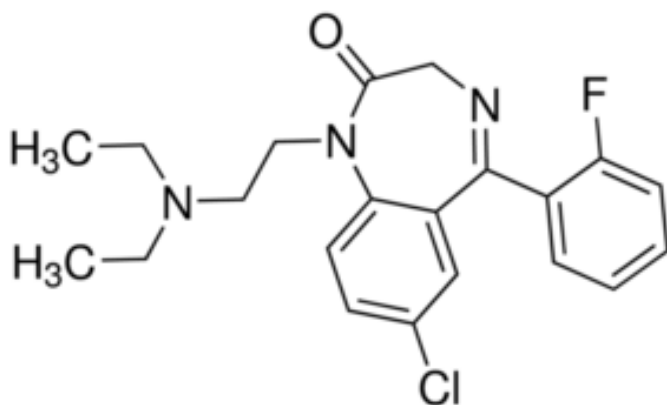
Lijek je u Hrvatskoj registriran samo za jednu indikaciju, nesanicu i to samo kod teškog poremećaja sna koji bolesnika onesposobljava ili uzrokuje velike smetnje. Preporučena ukupna dnevna doza je 5 do 10 mg lijeka prije spavanja. Starije osobe i bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega i/ili jetre su posebno osjetljivi na nuspojave nitrazepama pa njihova preporučena doza ne smije prijeći pola od navedene. Ne preporučuje se primjena u mlađih od 18 godina. Liječenje se započinje primjenom najniže moguće doze. Liječenje traje od nekoliko dana do dva tjedna, a najdulje četiri tjedna, uključujući i razdoblje postupnog smanjivanja doze. (www.halmed.hr)

Lijek je kontraindiciran u liječenju nesanice u djece i sindroma apneje u snu. Kao i ostali benzodiazepini izaziva razvoj tolerancije i ovisnosti. Interakcije s neurolepticima, sedativima, hipnoticima, anksioliticima, antidepresivima, opioidnim analgeticima, antiepilepticima, anestheticima i sedativnim antihistaminicima mogu uzrokovati pojačanu depresiju središnjeg živčanog sustava. Istovremena primjena alkohola može pojačati sedativni učinak nitrazepama. Primjena nitrazepama u zadnjem tromjesečju trudnoće može ostaviti posljedice na novorođenče (poremećaj srčanog ritma, respiratorna depresija, hipotermija, hipotonija i razvoj fizičke ovisnosti). Lijek se ne smije primjenjivati tijekom dojenja jer prelazi u majčino

mlijeko. Nuspojave koje su zabilježene kod primjene nitrazepama su konfuznost, depresija, anterogradna amnezija, glavobolja, pospanost, respiratorna depresija, mišićna slabost, retencija urina, umor.

Farmakokinetika lijeka je sljedeća: apsorpcija – dobra nakon oralne primjene, vršne koncentracije postiže nakon dva sata, bioraspoloživost lijeka iznosi oko 80%, distribucija – stanje dinamičke ravnoteže se postiže unutar pet dana, oko 80% lijeka se veže za proteine plazme, biotransformacija – metabolizira se putem enzima CYP 3A4 u brojne metabolite od kojih ni jedan ne posjeduje značajnu kliničku aktivnost, eliminacija – oko 5% lijeka se izlučuje nepromijenjeno urinom, poluvrijeme eliminacije iznosi 24 sata. (www.halmed.hr)

4.4.2.4. FLURAZEPAM



Slika 17. Struktura flurazepama (preuzeto sa: www.sigmaaldrich.com)

Flurazepam (Slika 17) se koristi u liječenju nesanice, točnije poteškoća sa usnivanjem i održavanjem sna. Lijeku je potrebno određeno vrijeme kako bi pokazao svoje djelovanje, pa se njegova korist osjeti tek drugu ili treću noć od početka primjene. Do poboljšanja dolazi kroz sedam do deset dana od početka primjene lijeka. Doza se postepeno smanjuje, a ukoliko se naglo prekine s korištenjem lijeka pacijent može razviti sindrom ustezanja koji se očituje poteškoćama sa usnivanjem, psihičkim nemirom, nekontroliranim pokretima tijela, povraćanjem, znojenjem. Flurazepam ulazi u interakcije s brojnim lijekovima (antihistaminici, cimetidin, klozapin, digoksin, anksiolitici, antidepresivi, antiepileptici, sedativi, miorelaksansi) stoga se njihova istovremena primjena ne preporuča. Istodobno konzumiranje alkohola i flurazepama mora se izbjegavati jer alkohol pojačava sedativno djelovanje flurazepama. (www.medlineplus.gov)

Učinak dugodjelujućih benzodiazepina (flurazepam) može se očitovati i dan nakon uzimanja lijeka i izazvati „*residual effect*“ koji uključuje mamurnost, vrtoglavicu, glavobolju, psihomotorne i kognitivne poremećaje. Flurazepam je hipnotik smanjuje latenciju potrebnu za postizanje sna i broj buđenja tijekom noći, a povećava ukupno vrijeme provedeno spavajući. (Savard, 2011)

Terapijska indikacija flurazepama u Hrvatskoj su sve vrste nesanice za koje je karakteristično teško uspavljivanje, često buđenje tijekom noći ili prerano jutarnje buđenje te kod svih akutnih i kroničnih bolesti koje prati nesanica. Postoji u obliku tvrdih kapsula od 15 i 30 mg, a lijek se uzima prije odlaska na spavanje. Nakon uzimanja lijeka bolesnik mora imati na raspolaganju barem 7–8 sati za spavanje. Liječenje treba biti ograničeno na što kraće razdoblje, najviše 4 tjedna u što je uključeno i vrijeme postupnog smanjivanja doza. Flurazepam je kontraindiciran kod teške respiratorne insuficijencije i sindroma apneje u spavanju. Kao i ostali benzodiazepini, može uzrokovati razvoj ovisnosti i tolerancije, anterogradnu amneziju i sedaciju. (www.halmed.hr)

Flurazepam se ne preporučuje koristiti tijekom trudnoće, osim u nužnim slučajevima, kada korist za majku opravdava rizik za plod. Lijek može štetno utjecati na plod, posebice u prvom i trećem tromjesečju trudnoće. Dojiljama se lijek ne daje osim u nužnim slučajevima, ali tada ne smiju dojiti. Flurazepam značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nuspojave koje se mogu javiti tijekom korištenja lijeka su pospanost, omaglica, nekoordinirani pokreti, glavobolja, poremećaji pamćenja, anksioznost. (www.halmed.hr)

Farmakokinetička svojstva flurazepama su sljedeća: apsorpcija – brza, maksimalne serumske koncentracije se postižu nakon 0.5-1 sata, distribucija – veže se za proteine plazme 97%, biotransformacija – u jetri se metabolizira djelovanjem enzima CYP 3A4 i CYP 2E1 u dva glavna metabolita N-1-dezalkilflurazepam i N-1-hidroksietilflurazepam, a oba metabolita su farmakološki aktivnija od samog flurazepama, eliminacija – poluvrijeme života iznosi 2.3 sata, lijek se eliminira renalnim putem. (Griffin i sur., 2013)

Stariji pacijenti su osjetljiviji na nuspojave koje može izazvati flurazepam, posebno na vrtoglavicu, zbunjenost, psihičku nestabilnost, mamurluk pa se preporuča liječenje započeti s najnižom dozom.

4.4.3. NEBENZODIAZEPINSKI AGONISTI BENZODIAZEPINSKIH VEZNIH MJESTA (Z- LIJEKOVI)

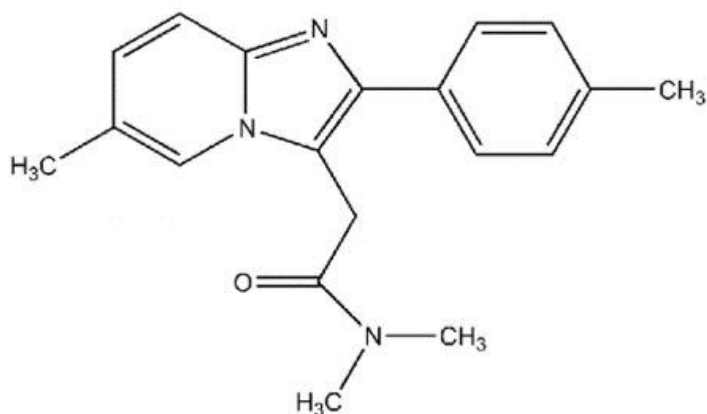
Zolpidem, zaleplon, zopiklon i eszopiklon (S- enantiomer zopiklona) su nebenzodiazepinski agonisti benzodiazepinskih veznih mjesta, odnosno „Z“-lijekovi. Iako nisu strukturno slični benzodiazepinima, vežu se na benzodiazepinsko vezno mjesto na GABA receptorskom kompleksu i tako povećavaju aktivnost GABA-e, glavnog inhibicijskog neurotransmitora u mozgu. (Ritter i sur., 2008)

U usporedbi s benzodiazepinima, Z-lijekovi su manje učinkoviti kao antikonvulzivi i miorelaksansi, što je povezano sa selektivnim agonističkim djelovanjem Z-lijekova na $\alpha 1$ -podjedinicu GABA_A-receptora. U zadnjem desetljeću, Z-lijekovi su u velikoj mjeri zamijenili benzodiazepine u terapiji nesanice. U početku su promovirani kao lijekovi s manjim potencijalom razvoja tolerancije i ovisnosti od benzodiazepina, no kasnije se nakon godina korištenja zolpidema i zopiklona uočio i razvoj tolerancije i ovisnosti tijekom dugotrajne primjene u visokim dozama. Predoziranje Z-lijekovima ima slične simptome kao predoziranje benzodiazepinima i također se tretira benzodiazepinskim antagonistom flumazenilom. (Mihic i Harris, 2011)

Zolpidem i zaleplon učinkovito olakšavaju probleme sa usnivanjem. Oba lijeka su odobrena od strane FDA za korištenje samo sedam do deset dana u kontinuitetu. (Mihic i Harris, 2011) Britanske smjernice *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) su preporučile primjenu hipnotika tijekom kratkog vremena, pri čemu nisu razlikovale Z-lijekove i kratkodjelujuće benzodiazepine, a zamjena jednog lijeka s drugim opravdana je samo uslijed nepodnošenja prvog lijeka. Osim toga, pacijentima koji nemaju koristi od jednog hipnotika nije opravdano propisati drugi lijek iz iste skupine. (Ritter i sur., 2008)

Dva Z-lijeka, zolpidem i zaleplon će biti detaljnije obrađeni u idućim poglavljima.

4.4.3.1. ZOLPIDEM



Slika 18. Struktura zolpidema (Kovacic i Somanathan, 2009)

Zolpidem (Slika 18) je Z-lijek indiciran za kratkotrajno liječenje nesanice (do četiri tjedna), u preporučenoj dozi od 10 mg dnevno za odrasle, odnosno 5 do 10 mg dnevno za starije pacijente. Podaci pokazuju sličan hipnotički učinak zolpidema i benzodiazepina flurazepama i nitrazepama te nebenzodiazepinskog hipnotika zopiklona i trazodona u terapiji nesanice. U studijama koje su provedene nema dokaza o razvoju tolerancije za period korištenja od šest mjeseci. No, tolerancija je opisana kod pacijenata koji su koristili visoke doze zolpidema u periodu od nekoliko godina. Lijek se dobro podnosi, a kao najčešće nuspojave javljaju se vrtoglavica, mučnina i osjećaj mamurnosti. Zolpidem ima niski potencijal zlorabotrebne. (Holm i Goa, 2000)

Postoji i u obliku tablete s postepenim otpuštanjem u dozi od 6.25 i 12.5 mg. Indiciran je za terapiju nesanice karakteriziranu poteškoćama sa usnivanjem i/ili održavanjem sna tijekom noći. Zolpidem s postepenim otpuštanjem smanjuje vrijeme potrebno za usnivanje, smanjuje broj buđenja tijekom noći, a povećava ukupno vrijeme sna. (Barkin, 2007)

Zolpidem je jedini Z-lijek koji je registriran u Hrvatskoj a dolazi u obliku tableta od 5 i 10 mg. Terapijska indikacija mu je kratkotrajno liječenje nesanice u odraslih u slučajevima u kojima nesanica onesposobljava ili uzrokuje teške poremećaje u bolesnika. Lijek treba uzeti neposredno prije odlaska na spavanje. Liječenje traje od nekoliko dana do dva tjedna, ali ne smije biti dulje od četiri tjedna uključujući postepeno smanjivanje doze. Primjena u pedijatrijskoj populaciji i u mlađih od 18 godina se ne preporučuje, kod starijih bolesnika

preporučena doza iznosi 5 mg i ne smije se povisivati, a u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre doziranje treba započeti s 5 mg lijeka dnevno. Lijek je kontraindiciran kod opstruktivne apneje u spavanju i akutne i/ili teške respiratorne depresije. Dan nakon uzimanja lijeka postoji rizik od smanjene sposobnosti upravljanja vozilom. (www.halmed.hr)

Zolpidem može uzrokovati nuspojave i dan nakon korištenja (*next-day residual effects*), a one uključuju smanjene sposobnosti upravljanja vozilom, poteškoće u koncentraciji i povećan rizik od padova, posebice kod odraslih. Sedativni učinak zolpidem ostvaruje vezanjem na $\alpha 1$ -podjedinicu GABA_A-receptora, koja je odgovorna za stanje budnosti/sna i sedaciju. (Bogan, 2008)

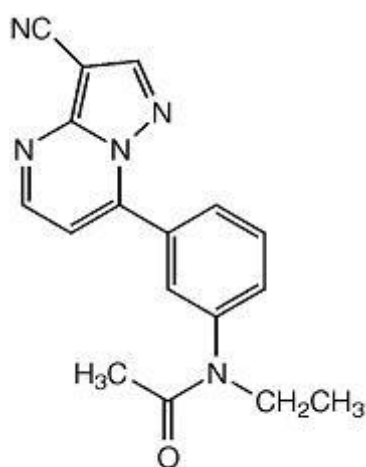
U studiji provedenoj 2014. godine cilj je bio analizirati učinkovitost i sigurnost primjene zolpidema u terapiji nesanice kod odraslih pacijenata. Zaključeno je da se može sigurno primijeniti prije odlaska na spavanje ili usred noći, tijekom kratkog ili dugog perioda, te da ima minimalni rizik od zloupotrebe. Korištenje zolpidema može uzrokovati povratnu nesanicu, te dan nakon uzimanja smanjuje psihomotoričke sposobnosti. (MacFarlane i sur., 2014)

Kod istodobne primjene alkohola, sedativni učinak može biti pojačan. Istodobna primjena s antipsihoticima, hipnoticima, anksioliticima/sedativima, antidepresivima, opioidnim analgeticima, antiepilepticima, anestheticima i sedativnim antihistaminicima može pojačati depresorni učinak na središnji živčani sustav. Zolpidem se u jetri metabolizira putem CYP 3A4 enzima pa treba pripaziti kod istodobne primjene induktora i inhibitora tog enzima. Zolpidem se mora izbjegavati u trudnoći, osobito tijekom prvog tromjesečja. Male količine zolpidema se izlučuju u majčino mlijeko pa se njegova primjena u dojilja ne preporučuje. Moguće nuspojave zolpidema koje se često javljaju su halucinacije, noćne more, somnolencija, glavobolja, pogoršanje nesanice, proljev, mučnina, povraćanje, bol u leđima, umor, infekcije gornjih i donjih dišnih puteva, a rjeđe se javljaju poremećaji hoda, tolerancija na lijek i diplopija. (www.halmed.hr)

Za razliku od benzodiazepina, zolpidem ima mali učinak na faze spavanja, a jednako je učinkovit u smanjenju latencije potrebne za san i produživanju ukupnog vremena provedenog spavajući u pacijenata s nesanicom. (Mihic i Harris, 2011)

Farmakokinetička svojstva zolpidema su sljedeća: apsorpcija – brzo se apsorbira i ostvaruje hipnotički učinak, bioraspoloživost nakon oralne primjene iznosi 70%, vršna koncentracija u plazmi se postiže nakon 0.75-2.6 sata nakon primjene, distribucija – vezanje na proteine iznosi 92%, biotransformacija – metabolizira se putem CYP 3A4 uz sudjelovanje CYP 1A2, eliminacija – poluvrijeme eliminacije iznosi 1.5-3.2 sata, lijek se eliminira urinom. (Salva i Costa, 1995)

4.4.3.2. ZALEPLON



Slika 19. Struktura zaleplona (preuzeto sa: www.dailymed.nlm.nih.gov)

Zaleplon (Slika 19) je namijenjen liječenju nesanice u bolesnika koji imaju problema sa uspavljivanjem. Primjenjuje se jedino u težim poremećajima koji onesposobljavaju bolesnika ili ga izlažu velikom stresu. Liječenje treba trajati što kraće, a najduže dva tjedna. Zaleplon se može uzeti neposredno prije odlaska na spavanje ili nakon što je bolesnik već legao u krevet i primijetio teškoće s uspavljivanjem. Preporučena dnevna doza za odrasle je 10 mg i ne bi se smjela prekoračiti. Preporučena dnevna doza za starije i bolesnike s oštećenom funkcijom jetre je 5 mg. Zaleplon se ne smije primjenjivati u bolesnika sa sindromom apneje u snu. Kao i kod zolpidema, kod dugotrajne primjene većih doza može se razviti tolerancija, ovisnost, povratna (rebound) nesanica i anksioznost. Lijek se ne smije kombinirati s alkoholom i drugim depresorima središnjeg živčanog sustava. Zaleplon se metabolizira u jetri djelovanjem enzima CYP 3A4 pa se ne smije istovremeno koristiti s induktorima (rifampicin, karbamazepin) i inhibitorima (cimetidin, eritromicin) tog enzima. Ne preporuča se korištenje

zaleplona tijekom trudnoće i dojenja zbog mogućih štetnih učinaka na plod, odnosno dijete. (Patat i sur., 2001)

Lijek je kratkog poluvremena eliminacije i brzo se izlučuje, zbog čega ne remeti strukturu spavanja. Nema nepovoljnog supresijskog učinka na odnosno duboko spavanje (faze III i IV) i na REM spavanje. Zbog kratkog poluvremena eliminacije nema značajnog niti cjelonoćnog depresivnog utjecaja na disanje i ne izaziva dnevnu sedaciju. Povoljan je kod ljudi koji rade noću, putne nesanice i sleep delayed sindroma. (Patat i sur., 2001)

Farmakokinetička svojstva lijeka su sljedeća: apsorpcija – brzo i gotovo u potpunosti se apsorbira nakon peroralne primjene, vršne koncentracije u plazmi postiže nakon jednog sata, bioraspoloživost lijeka iznosi oko 30%, distribucija – vezanje za proteine plazme je 60%, biotransformacija – metabolizira se u jetri djelovanjem aldehyd oksidaze i CYP 3A4, eliminacija – poluvrijeme eliminacije iznosi jedan sat. (Rosen i sur., 1999)

Na temelju rezultata placebo-kontrolirane studije pokazano je da je djelotvornost i sigurnost primjene zaleplona (5 i 10 mg) u starijih pacijenata s primarnom nesanicom zadovoljavajuća, te je zaključeno da je zaleplon siguran lijek za primjenu kod starijih pacijenata s nesanicom. (Hedner i sur., 2000)

4.4.4. BARBITURATI

Početkom dvadesetog stoljeća otkriveno je da barbiturati induciraju san. Sve do 1960.-ih godina barbiturati su bili najveća skupina hipnotika i sedativa u kliničkoj upotrebi. Svi barbiturati imaju depresorni učinak na SŽS. Ako se daju u visokim dozama izazivaju smrt zbog depresije disanja i kardiovaskularnog sustava. To je glavni razlog zašto se ti lijekovi danas rijetko koriste kao anksiolitici i hipnotici. (Rang i sur., 2006)

Danas su barbiturati zamijenjeni puno sigurnijim benzodiazepinima, uz iznimku nekih koji imaju specifičnu upotrebu (fenobarbital ima antikonvulzivno djelovanje, a tiopental je intravenski anestetik). Kao i benzodiazepini, barbiturati pojačavaju inhibirajući učinak GABA-e djelujući na GABA_A-receptore. Njihov mehanizam djelovanja se temelji na produživanju vremena u kojem je kloridni ionski kanal u sklopu receptorskog kompleksa otvoren. Ne vežu se na ista vezna mjesta na GABA_A – receptoru kao benzodiazepini i učinak im je manje specifičan nego benzodiazepinima. Za potpuno djelovanje su im potrebne samo α i β podjedinica GABA-receptora, ne i γ podjedinica. Barbiturati potiču inhibicijsko djelovanje GABA-e i inhibiraju ekscitacijske AMPA receptore glutamata (ekscitacijski neurotransmitor u mozgu), što objašnjava njihov jači depresorni učinak na središnji živčani sustav. (Mihic i Harris, 2011)

Osnovni nedostaci barbiturata su izazivanje tolerancije i ovisnosti kod dugotrajne primjene, te indukcija CYP enzima zbog čega ubrzavaju metaboličku degradaciju brojnih drugih lijekova. Pentobarbital ima trajanje učinka od 6 do 12 sati i još se uvijek ponekad koristi kao sedativ/hipnotik i anksiolitik. (Rang i sur., 2006)

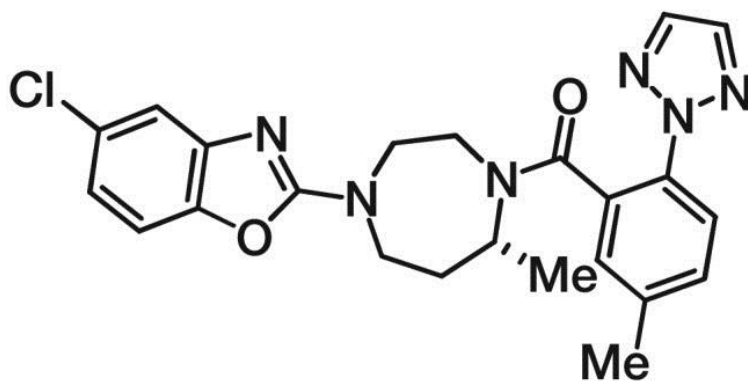
Kao i kod benzodiazepina, letalni učinak barbiturata je povećan ako se istovremeno koriste s alkoholom ili drugim sedativno–hipnotičkim lijekovima zbog povećane depresije središnjeg živčanog sustava. Predoziranje barbituratima se očituje respiratornim arestom, komom, zatajenjem rada kardiovaskularnog sustava i u konačnici smrću. (Ciraulo i Oldham, 2014)

U Hrvatskoj su barbiturati registrirani kao anestetici (tiopental) i lijekovi za liječenje epilepsije (fenobarbiton, metilfenobarbiton), a njihova upotreba kao sedativa/ hipnotika više se ne preporučuje. (www.halmed.hr)

4.4.6. ANTAGONISTI OREKSINSKIH RECEPTORA

Antagonisti oreksinskih receptora predstavljaju novu generaciju lijekova za liječenje nesanice. Djeluju tako da blokiraju vezanje neuropeptida koji promoviraju budnost – oreksina A i oreksina B na njihove receptore, po čemu se razlikuju od ostalih lijekova. Djelotvorni su u smanjivanju vremena potrebnog za usnivanje i povećanju ukupnog vremena provedenog spavajući. Suvoreksant (Slika 20) je prvi takav odobren lijek. Učinkovit je i dobro se podnosi, ali potreban je oprez prilikom korištenja kod pacijenata s respiratornim bolestima, pretilima i ženskim pacijenticama. Nije izgledno da će suvoreksant zamijeniti benzodiazepine i Z-lijekove kao prvu liniju hipnotika, ali predstavlja novu opciju u terapiji kronične nesanice. (Norman i Anderson, 2016)

Oreksin – A i oreksin – B (hipokretin-1 i -2) su neuropeptidi porijeklom iz hipotalamusa koji djeluju ekscitirajuće na organizam preko svojih OX1 i OX2 receptora. Nužni su za održavanje budnosti. Dokazano je da antagonisti oreksinskih receptora, posebno oni koji blokiraju OX2, promoviraju san na ispitivanim životinjama. (Scammell i Winrow, 2011)



Slika 20. Struktura suvoreksanta (Bennett i sur., 2014)

Dosadašnji lijekovi korišteni u terapiji nesanice izazivaju brojne neželjene učinke, uključujući somnolenciju tijekom dana, amneziju, zbunjenost, poteškoće u hodu, rizik od razvoja ovisnosti. Suvoreksant nije pokazao nijedan od tih neželjenih učinaka zbog svog jedinstvenog mehanizma djelovanja. Smatra se prikladnim za korištenje u kroničnoj terapiji nesanice zbog minimalnog rizika od razvoja fizičke ovisnosti. S obzirom da je učinkovita i sigurna alternativa dosadašnjim lijekovima, smatra se važnim lijekom u terapiji nesanice. (Dubey i sur., 2015)

Suvoreksant povećava ukupno vrijeme sna i smanjuje vrijeme potrebno za usnivanje. Dokazano je učinkovit u smanjenju simptoma nesanice u dnevnoj dozi od 15 do 40 mg. Prema FDA smjernicama preporuča se koristiti u manjim dozama kako bi se izbjegao rizik od mogućih nuspojava (somnolencija, dnevna pospanost i umor, vrtoglavica, glavobolja, suhoća usta). (Atkin i sur., 2018)

Farmakokinetički profil suvoreksanta je sljedeći: apsorpcija – vršne koncentracije lijeka u plazmi postižu se oko dva sata nakon primjene, distribucija – suvoreksant se veže za proteine plazme 99.5%, biotransformacija – primarno se metabolizira putem enzima CYP 3A4, a djelomično i putem CYP 2C19 u neaktivan metabolit M9, eliminacija – primarno se eliminira putem fecesa, poluvrijeme života mu iznosi u prosjeku 12.2 sata.

Odobrena indikacija suvoreksanta je liječenje nesanice (poteškoća sa usnivanjem ili održavanjem sna tijekom noći) za starije od 18 godina. Preporučena početna dnevna doza lijeka iznosi 10 mg, a ona se može titrirati do maksimalno 40 mg na dan. (Bennett i sur., 2014)

U studiji provedenoj 2014. godine s ciljem dokazivanja učinkovitosti i sigurnosti suvoreksanta, lijek je potvrđen kao djelotvoran i relativno dobro podnošljiv. (Citrome, 2014)

Suvoreksant je registriran u Sjedinjenim Američkim Državama pod trgovačkim nazivom Belsomra®. (www.belsomra.com) U Europi, pa tako niti u Hrvatskoj lijek nije registriran.

4.4.5. AGONISTI DOPAMINA

Osobe sa sindromom nemirnih nogu (eng. *restless leg syndrome, RLS*) imaju neodoljivu želju za pomicanjem svojih udova kako bi se riješili neugodnih senzacija. Lijekovi kao što su agonisti dopamina (ropinirol, pramipeksol, rotigotin), benzodiazepini (diazepam, klonazepam), antiepileptici (gabapentin, karbamazepin), željezo i vježbe koriste se za liječenje primarnog sindroma nemirnih nogu. (Gopaluni i sur., 2016)

Agonisti dopamina smatraju se terapijom prvog izbora za RLS. Uzimaju se u jednoj dozi (prije spavanja) koja se tijekom nekoliko dana postupno titrira. U težim oblicima bolesti primjenjuju se levodopa i antiepileptici, a u najtežim slučajevima i opiodi. Nefarmakološko liječenje je također bitno, a preporučuju se hodanje i istezanje, hladno/tople kupke (prije spavanja), vježbe opuštanja (npr. joga), umjerena tjelovježba tijekom dana (ne navečer) te masaža donjih udova. Neizostavan dio tretmana liječenja je i higijena spavanja, što uključuje izbjegavanje spavanja danju te odlazak na spavanje i buđenje u približno isto vrijeme. Također treba izbjegavati kofein, alkohol i nikotin. (Matijević Mikelić i Morović, 2010)

U istraživanju iz 2016. godine rađenom s ciljem otkrivanja mogućnosti liječenja sindroma nemirnih nogu kod pacijenata s kroničnom bubrežnom bolešću otkriveno je slijedeće: ropinirol je ublažio simptome RLS-a i poboljšao kvalitetu sna bez prijavljenih nuspojava, gabapentin i levodopa su ublažili simptome RLS-a uz nekoliko štetnih događaja kao što su letargija, umor i slabost za gabapentin te povraćanje, uznemirenost, glavobolje, suha usta i gastrointestinalne nuspojave za levodopu. (Gopaluni i sur., 2016)

Ropinirol je u Hrvatskoj registriran samo za jednu indikaciju, a to je liječenje Parkinsonove bolesti kao monoterapija ili u kombinaciji s levodopom. Ropinirol je neergolinski agonist D2/D3 dopaminskih receptora u strijatumu.

Pramipeksol, agonist dopamina, u Hrvatskoj nije registriran lijek. Levodopa/karbidopa je registrirana u Hrvatskoj, a indikacija joj je liječenje odraslih sa simptomima Parkinsonove bolesti, progresivne bolesti mozga koja uzrokuje treskavicu, usporene pokrete i ukočenost mišića.

Rotigotin je indiciran za liječenje Parkinsonove bolesti i blagog do umjerenog sindroma nemirnih nogu, kada uzrok bolesti nije poznat. Lijek je registriran u Hrvatskoj pod nazivima Leganto® i Neupro®. (www.halmed.hr)

4.4.7. OSTALI LIJEKOVI ZA LIJEČENJE POREMEĆAJA SPAVANJA

Zadnjih godina terapija narkolepsije obuhvaća primjenu modafinila za dnevnu pospanost, antidepresiva (selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina te serotonina i noradrenalina) za katapleksiju, metilfenidata i amfetamina. (Barateau i sur., 2016)

Modafinil je indiciran u odraslih za liječenje prekomjerne pospanosti udružene s narkolepsijom sa ili bez katapleksije. Prekomjerna pospanost je definirana kao poteškoća u održavanju budnosti i kao povećana vjerojatnost utonuća u san u neželjenim situacijama. Ne primjenjuje se u djece mlađe od 18 godina zbog razloga sigurnosti i djelotvornosti. Modafinil potiče budnost u različitim vrsta, uključujući čovjeka. Precizni mehanizam kojim modafinil potiče budnost nije poznat. Lijek se dobro apsorbira, vršnu koncentraciju u plazmi postiže za dva do četiri sata nakon oralne primjene, veže se za proteine plazme 60%, poluvrijeme eliminacije nakon višekratnih doza je 15 sati, eliminacija se najvećim dijelom odvija preko bubrega. Lijek je registriran u Hrvatskoj. (www.halmed.hr)

Metilfenidat je indiciran za liječenje poremećaja pažnje s hiperaktivnošću (eng. Attention Deficit Disorder and Hyperactivity-ADHD) u djece i adolescenata. Djeluje kao blagi stimulans središnjeg živčanog sustava. Smatra se da metilfenidat blokira ponovnu pohranu noradrenalina i dopamina u presinaptičkom neuronu i povećava oslobađanje tih monoamina u izvanneuronskom prostoru. Lijek se vrlo lako apsorbira, T_{max} postiže nakon 7 sati, veže se na proteine plazme 15%, poluvrijeme eliminacije iznosi 3.5 sata, nakon oralne primjene oko 90% doze se izlučuje putem urina, a 1 do 3% putem fecesa. (www.almp.hr)

Antidepresiv trazodon je odobren za liječenje depresije, ali *off-label* primjena (izvan odobrene indikacije) tog lijeka za nesanicu je čak premašila njegovu primjenu kao antidepresiva.

U studiji provedenoj 2017. godine ispitala se djelotvornost i sigurnost primjene trazodona u liječenju nesanice. Koristili su se podaci dobiveni u studijama objavljivanim u periodu 1980.-2000.godine. U tim studijama je fokus stavljen na korištenje trazodona u visokim dozama za liječenje nesanice kod depresivnih pacijenata, a od 2000.-te upotreba trazodona je proširena na liječenje sekundarne nesanice i u populaciji koja ne pati od depresije. Zaključeno je da je trazodon djelotvoran i siguran lijek primijenjen u niskim dozama za liječenje nesanice. (Jaffer i sur., 2017) Trazodon je registriran u Hrvatskoj za liječenje depresivnog

poremećaja sa ili bez anksioznosti i poremećaja spavanja, u odraslih osoba. Može se primjenjivati u ciklusima liječenja koji traju najmanje mjesec dana, u dozi 75-150 mg na dan. Trazodon je inhibitor ponovne pohrane serotonina i antagonist 5-HT₂ receptora. Lijek nakon jednokratne oralne primjene postiže vršne koncentracije nakon četiri sata, a veže se za proteine plazme 89-95%. *In vitro* ispitivanja su pokazala da se metabolizira uglavnom preko CYP 3A4 enzima, oko 30% oralne doze se izluči urinom u obliku metabolita, a manje od 1% doze se izluči nepromijenjeno urinom ili fecesom. (www.halmed.hr)

Antihistaminici prve generacije (primjerice, difenhidramin) smanjuju fiziološke učinke histamina u organizmu. Blokirajući H₁ receptore, smanjuju unutarstanične učinke histamina. Difenhidramin je hipnotik za kratkotrajno liječenje poremećaja spavanja (primarna insomnija) u odraslih osoba sa simptomima produženog vremena usnivanja, poteškoća pri održavanju spavanja, prijevremenog buđenja i loše opće kvalitete spavanja. Preporučena i ujedno najveća dopuštena pojedinačna doza iznosi 1 tableta (50 mg) koja se uzima navečer, 30 minuta prije spavanja, s većom količinom vode. Uzimanje lijeka uz hranu ne utječe na njegovu djelotvornost. Nakon uzimanja lijeka potrebno je osigurati najmanje 7-8 sati spavanja. Nakon dugotrajne primjene difenhidramina, poremećaj spavanja se može privremeno ponovno javiti kao rezultat naglog prestanka uzimanja lijeka. Primjena difenhidramina kroz dulji period uzrokuje njegovu smanjenu djelotvornost.

Farmakokinetički profil lijeka: apsorpcija – lijek se dobro apsorbira nakon oralne primjene, vršna koncentracija u plazmi se postiže nakon 2-3 sata, distribucija – vezanje na proteine plazme iznosi 70-85%, metabolizam – odvija se N-demetilacijom uz CYP 2D6, eliminacija – poluvijek eliminacije pokazuje velike razlike između dobni skupina pa iznosi od 4.5, 9.2 do 13.5 sati, urinom se izlučuje 49-64% ukupne doze. (Atkin i sur., 2018)

Difenhidramin se koristi kao pomoć kod kihanja, suzenja očiju, vodenaste sekrecije iz nosa, alergijskog osipa i svrbeža i drugih simptoma prehlade ili alergije. Također, koristi se za liječenje bolesti kretanja (kinetoze), za induciranje sna i liječenje određenih simptoma Parkinsonove bolesti. Ne preporuča se primjena difenhidramina tijekom trudnoće i dojenja. Difenhidramin ulazi u interakcije sa sljedećim lijekovima: hipnoticima, opioidnim analgeticima, miorelaksansima, anksioliticima, antidepresivima i antikonvulzivima. Nuspojave lijeka su vrtoglavica i osjećaj mamurnosti, suhoća usta, nosa ili grla, konstipacija, suhoća oka ili zamagljen vid. (www.drugs.com)

4.5. BUDUĆNOST TERAPIJE

Nakon svih nefarmakoloških savjeta, biljnih i OTC pripravaka te farmakološke terapije, napredak tehnologije u 21.stoljeću omogućio je još jednu opciju u liječenju poremećaja spavanja. Naime, radi se o uređajima za spavanje koji analiziraju kakvoću i količinu spavanja te izrađuju osobne izvještaje sa savjetima stručnjaka kako poboljšati spavanje.

SleepSense je takav tip uređaja, a sastoji se od senzora koji se postavlja ispod madraca i aplikacije za mobilni uređaj koji se povežu i tijekom noći mjere otkucaje srca i ritam disanja te pokrete tijela, s točnošću i do 97%. Rezultat uključuje sedam informacija: ukupno vrijeme spavanja, učinkovitost spavanja, vrijeme potrebno da bi se zaspalo, koliko puta se osoba probudila tijekom noći, koliko puta je ustala iz kreveta, postotak vremena provedenog u REM fazi i postotak vremena provedenog u dubokom snu. Na temelju zabilježenih podataka, aplikacija nudi popis preporuka za povećanje kvalitete spavanja. *SleepSense* također ima sposobnost stvaranja optimalne okoline za spavanje jer se može povezati sa ostalim „pametnim“ uređajima u prostoriji i kontrolirati ih (isključiti) kada osoba zaspe. Postoji i funkcija *SmartAlarm* namijenjena za postepeno buđenje osobe u trenutku koji je optimalan s obzirom na dubinu sna. (www.samsung.com)

Na tržištu postoje i wellness paketi specifičirani za probleme sa spavanjem. Programi su namijenjeni pojedincima koji imaju problema sa nesanicom, stresom i sindromom nemirnih nogu. Baziraju se na holističkom pristupu zdravlju, metodama tradicionalne kineske medicine, aromaterapiji i fitoterapiji te vježbama psiho fizičke relaksacije. (www.laurana.wellness.hr)

Na listi medicinskih pomagala Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje nalazi se uređaj za apneju. Opremljen je tehnologijom opstruktivnog vršnog tlaka koji pouzdano razlikuje opstruktivne od drugih tipova apneja. Automatskim i stalnim prilagodbama rada nudi veliku fleksibilnost u mogućnostima terapije. Pozitivni tlak zraka širi kolabirane gornje dišne puteve. Uređaj je iznimno tih, automatski se pali i gasi, a u fazama velikog variranja tlaka automatski se prilagođava trenutnoj potrebi korisnika. (www.inel-mt.hr)

4.6. ULOGA LJEKARNIKA U LIJEČENJU POREMEĆAJA SPAVANJA

Magistar farmacije, ljekarnik, je pacijentima najdostupniji zdravstveni djelatnik. Ljekarnik ima ulogu u otkrivanju poremećaja, bolesti, nuspojava, kontraindikacija i interakcija lijekova. Prema rezultatima ankete koja je provedena za potrebe ovog diplomskog rada, može se zaključiti da se pacijenti s povjerenjem obraćaju ljekarnicima u potrazi za pomoći-svakodnevno, odnosno više puta tjedno.

Kao najčešći poremećaj spavanja javlja se nesanica, a uloga ljekarnika je otkriti koliko dugo ona traje i čime je uzrokovana te s obzirom na te podatke, savjetovati pacijenta o pravilnom liječenju. Ukoliko nesanica traje kratko, a uzrokovana je nekim psihičkim stanjem (npr.stresom), ljekarnik može preporučiti biljni pripravak na bazi valerijane, matičnjaka, hmelja, pasiflore ili njihovu kombinaciju, te melatonin. Pacijenta treba savjetovati o provođenju nefarmakoloških mjera i higijene spavanja (smanjiti unos kofeina i nikotina, začinjene hrane, uvesti relaksacijske treninge). Nesanica koja traje duži vremenski period najčešće se liječi farmakološkom terapijom koju propisuje liječnik. Uloga ljekarnika je upoznati pacijenta s neželjenim posljedicama dugotrajnog korištenja benzodiazepina i Z-lijekova (razvoj tolerancije i ovisnosti, mogući sindrom ustezanja tijekom ukidanja terapije). Ljekarnik je dužan intervenirati ukoliko primijeti dugotrajno i nekontrolirano korištenje te nepravilnu primjenu nekog od navedenih lijekova s obzirom da se oni prema uputama za liječenje nesanice koriste maksimalno četiri tjedna.

Sindrom nemirnih nogu, noćna apneja i narkolepsija su poremećaji koji se javljaju rjeđe i zahtijevaju farmakološko liječenje, pa bi magistar farmacije trebao znati prepoznati njihove simptome i pravilno pacijenta uputiti liječniku.

Posebnu pažnju treba posvetiti trudnicama i dojiljama kojima se primjena biljnih pripravaka ne preporuča zbog manjka studija o njihovom utjecaju na plod. Većina lijekova koji su namijenjeni liječenju nesanice se u trudnoći, a posebno u trećem tromjesječju trudnoće, ne smiju koristiti zbog štetnih učinaka na plod (tasimelteon, diazepam, midazolam, nitrazepam, flurazepam, zolpidem, zaleplon). Lijekovi se ne smiju koristiti niti tijekom dojenja jer se izlučuju u mlijeko. Trudnice i dojilje koje pate od nesanice treba se upoznati s nefarmakološkim mjerama, dok se od pripravaka može preporučiti jedino vremenski ograničena primjena melatonina budući da se radi o prirodnom hormonu u organizmu.

5. ZAKLJUČAK

Spavanje je jedna od osnovnih fizioloških potreba svakog čovjeka, no pojavnost poremećaja spavanja na globalnoj razini je sve veća. Podaci govore da čak jedna trećina Amerikanaca pati od nekog od poremećaja spavanja, dok je u Hrvatskoj ta brojka nešto manja i iznosi jednu četvrtinu stanovnika (26%). Danas se poremećaji spavanja prema drugoj verziji ICSD-a klasificiraju u osam glavnih skupina unutar kojih je raspoređen 81 poremećaj.

Za potrebe ovog diplomskog rada provedeno je anketno istraživanje s ciljem uvida u učestalost poremećaja spavanja s obzirom na vrstu, trajanje, dob i spol pacijenata kod kojih se poremećaji javljaju te učestalost propisivanja lijekova za liječenje poremećaja spavanja, odnosno biljnih preparata iz bezreceptnog (OTC)- režima.

Kao najčešći poremećaj javlja se nesanica koja može biti prolazna, kratkotrajna i kronična. Liječi se s obzirom na dugotrajnost i ozbiljnost simptoma - od blagih i umjerenih, kratkotrajnih simptoma koji se liječe biljnim pripravcima pa do težih i dugotrajnijih simptoma čije liječenje zahtjeva farmakološku terapiju. Neovisno o trajanju i ozbiljnosti simptoma, svim pacijentima s nesanicom preporuča se provoditi nefarmakološke mjere te voditi računa o higijeni spavanja. Od biljnih pripravaka, koji se danas zbog velike dostupnosti sve češće primjenjuju, najviše dokaza o učinkovitosti i sigurnosti primjene postoji za valerijanu, matičnjak, hmelj, pasifloru, kava-kavu te lavandu, kamilicu i magnezij. Navedene biljne preparate treba uzimati s oprezom ili ih čak izbjegavati ukoliko pacijent već koristi neke od depresora središnjeg živčanog sustava ili antipsihotike zbog mogućnosti izazivanja pojačane sedacije. Ne preporuča se njihova primjena kod trudnica, dojilja i djece mlađe od 12 godina. Ozbiljniji i dugotrajniji problemi s nesanicom liječe se farmakološkom terapijom koja uključuje melatonin i njegove analoge (ramelteon i tasimelteon), benzodiazepine (diazepam, midazolam, nitrazepam, flurazepam), Z-lijekove (zolpidem, zaleplon), antagoniste oreksinskih receptora (suvoreksant), antidepresiv trazodon i antihistaminik difenhidramin. Ne preporuča se istovremeno korištenje navedenih lijekova zbog utjecaja na depresiju središnjeg živčanog sustava. Iz istog razloga se preporuča izbjegavanje alkohola tijekom terapije. Benzodiazepine i Z-lijekove se ne preporuča koristiti dugotrajno zbog mogućnosti razvoja tolerancije i fizičke ovisnosti te pojave povratne (*rebound*) nesаницe po završetku uzimanja lijeka. Trudnice ne smiju koristiti navedene lijekove zbog mogućeg razvoja fizičke ovisnosti kod novorođenčeta i simptoma ustezanja u postnatalnom razdoblju. Također, njihova

primjena se ne preporuča niti dojiljama jer se izlučuju u majčino mlijeko. Suvoreksant predstavlja novu generaciju lijekova za liječenje nesanice zbog svog jedinstvenog mehanizma djelovanja, učinkovitosti i sigurnosti primjene.

Od ostalih poremećaja u ovom radu su spomenuti sindrom nemirnih nogu koji se javlja kod 10% populacije, a liječi se agonistima dopamina (ropinirol, pramipeksol, rotigotin) i provođenjem nefarmakoloških mjera, noćna apneja koja može biti opstruktivna, središnja i mješovita, a liječi se nefarmakološkim metodama, zatim narkolepsija koja se rijetko javlja (u samo oko 0.05% populacije), a terapija uključuje lijekove modafinil i metilfenidat, somnambulizam koji je česti poremećaj među mlađom populacijom (djecom, posebno dječacima), a osnova liječenja je bihevioralna terapija uz niske doze benzodiazepina ili trazodon, te poremećaj cirkadijalnog ritma budnosti i spavanja u potpuno slijepih odraslih osoba koji se liječi tasimelteonom.

6. LITERATURA

Abbasi B, Kimiagar M, Sadeghnia K, Shirazi MM, Hedayati M, Rashidkhani B. The effect of magnesium supplementation on primary insomnia in elderly: A double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Res Medical Sci*, 2010, 17, 1161-1167.

About Belsomra, 2017., <https://www.belsomra.com/how-belsomra-works/>, pristupljeno 20.04.2018.

Ambardekar N. Sleep Problems: Diagnosis and Treatments Explained, objavljeno na <https://www.webmd.com/sleep-disorders/guide/understanding-sleep-problems-treatment#2>, 2017., pristupljeno 20.01.2018.

Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for Insomnia beyond Benzodiazepines: Pharmacology, Clinical Applications and Discovery. *Pharmacol Rev*, 2018, 70(2), 197-245.

Banić. Nesanica. U: Priručnik za samoliječenje. Bonevski M, Kujundžić K, Mandić L, Radošević M, Zagreb, Tiskara Zelina, 2017, str. 315-322.

Barateau L, Lopez R, Dauvilliers Y. Treatment Options for Narcolepsy. *CNS Drugs*, 2016, 30(5), 369-379.

Barkin RL. Zolpidem extended-release: a single insomnia treatment option for sleep induction and sleep maintenance symptoms. *Am J Ther*, 2007, 14(3), 299-305.

Baza lijekova <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/>, pristupljeno 20.02.2018.

Begić D. Poremećaji spavanja i njihovo liječenje. *Medicus*, 2017, 209-214

Bennett T, Bray D, Neville MW. Suvorexant, a Dual Orexin Receptor Antagonist for the Management of Insomnia. *P T*, 2014, 39 (4), 264-266.

Bezreceptni (OTC) lijekovi, <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Informacije-o-lijekovima/Bezreceptni-OTC-lijekovi/>, pristupljeno 16.03.2018.

Bharadwaj R, Kumar S. Somnambulism: Diagnosis and treatment. *Indian J Psychiatry*, 2007, 49(2), 123-125.

Blahd W. Sleep Apnea, objavljeno na <https://www.webmd.com/sleep-disorders/sleep-apnea/sleep-apnea>, 2016., pristupljeno 20.01.2018.

Bogan RK. Treatment options for insomnia- pharmacodynamics of zolpidem extended-release to benefit next-day performance. *Postgrad Med*, 2008, 120(3), 161-171.

Borja NL, Daniel KL. Ramelteon for the treatment of insomnia. *Clin Ther*, 2006, 28(10), 1540-1555.

Burgess Hickman A, Namboodiri MAA, Klein DC, Dydas F. The Structural Basis of Ordered Substrate Binding by Serotonin N-Acetyltransferase. *Cell*, 1999, 97(3), str. 361-369

Calmaben 50 mg obložene tablete, sažetak opisa svojstava lijeka, <https://www.mediately.co/hr/drugs/5PhJfg6K2teQ125zZRJD0LIMSRE/calmaben-50-mg-oblozene-tablete>, pristupljeno 25.03.2018.

Chamomile, 2016., <https://nccih.nih.gov/health/chamomile/ataglance.htm>, pristupljeno 10.02.2018.

Ciraulo DA, Oldham M. Sedative Hypnotics. U: The Effects of Drug Abuse on the Human Nervous System. Madras B, Kuhar M, urednici, Oxford, Academic Press, 2014, 499-532.

Cerson 5 mg tablete, sažetak opisa svojstava lijeka <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Cerson-5-mg-tablete/12358/>, pristupljeno 15.03.2018.

Circadin melatonin, 2010., sažetak opisa svojstava lijeka, EMA http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000695/WC500026808.pdf, pristupljeno 20.02.2018.

Citrome L. Suvorexant for insomnia: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved hypnotic- what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? *Int J Clin Pract*, 2014, 68(12), 1429-1441.

Concerta, sažetak opisa svojstava lijeka, ALMP, <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-06-01-198.pdf>, pristupljeno 25.03.2018.

CPAP uređaji za apneju u kućnoj njezi, http://www.inel-mt.hr/actions/weinmann/Weinmann_brosura_cpap%20i%20maske_final%20-%20print%20A4%20verzija.pdf, pristupljeno 26.03.2018.

Diazepam, 2017, <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a682047.html>, pristupljeno 10.03.2018.

Diphenhydramine, 2017., <https://www.drugs.com/diphenhydramine.html>, pristupljeno 25.03.2018.

Dormicum 15 mg filmom obložene tablete, sažetak opisa svojstava lijeka <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Dormicum-15-mg-filmom-oblozene-tablete/11138/>, pristupljeno 20.03.2018.

Dubey AK, Handu SS, Mediratta PK. Suvorexant: The first orexin receptor antagonist to treat insomnia. *J Pharmacol Pharmacother*, 2015, 6(2), 118-121.

Eminens 1 mg filmom obložene tablete, <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Eminens-1-mg-filmom-oblozene-tablete/13307/>, pristupljeno 23.03.2018.

Flurazepam, 2017., <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a682051.html>, pristupljeno 16.03.2018.

Flurazepam-D₄ solution,
<https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/ceirillian/f044?lang=en®ion=HR>,
 pristupljeno 16.03.2018.

Flurazepam HCL, <https://www.webmd.com/drugs/2/drug-8655/flurazepam-oral/details>,
 pristupljeno 16.03.2018.

Flurazepam 15 mg tvrde kapsule, sažetak opisa svojstava lijeka,
<http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Flurazepam-15-mg-tvrde-kapsule/12214/>,
 pristupljeno 16.03.2018.

Franco L, Sanchez C, Bravo R, Rodriguez A, Barriga C, Juanez JC. The sedative effects of hops (*Humulus lupulus*), a component of beer, on the activity/rest rhythm. *Acta Physiol Hung*, 2012, 99(2), 133-139.

Griffin CE, Kaye AM, Rivera Bueno F, Kaye AD. Benzodiazepine Pharmacology and Central Nervous System-Mediated Effects. *Ochsner J*, 2013, 13(2), 214-223.

Gopaluni S, Sherif M, Ahmadouk NA. Interventions for chronic kidney disease-associated restless legs syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 11:CD010690.

Hardeland R. Tasimelteon, a melatonin agonist for the treatment of insomnia and circadian rhythm sleep disorders. *Curr Opin Investig Drugs*, 2009, 10(7), 691-701.

Hedner J, Yaeche R, Emilien G, Farr I, Salinas E. Zaleplon shortens subjective sleep latency and improves subjective sleep quality in elderly patients with insomnia. The Zaleplon Clinical Investigator Study Group. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2000, 15(8), 704-712.

Herxheimer A, Petrie KJ. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2002, (2):CD001520

Hetlioz, sažetak opisa svojstava lijekan EMA,
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003870/WC500190306.pdf, pristupljeno 01.03.2018.

Hodoba D. Poremećaji spavanja i budnosti i njihovo liječenje. *Medicus*, 2002, 193-205.

Holm KJ, Goa KL. Zolpidem: an update of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability in the treatment of insomnia. *Drugs*, 2000, 59(4), 865-889.

Hop strobile, sažetak opisa svojstava lijeka, EMA
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Summary_of_assessment_report_for_the_public/2016/10/WC500213787.pdf, pristupljeno 07.02.2018.

Humulus lupulus „Aureus“, 2018., <https://www.rhs.org.uk/Plants/91715/Humulus-lupulus-Aureus/Details>, pristupljeno 07.02.2018.

Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2016. <http://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/#Top>, pristupljeno 12.02.2018.

Jaffer KY, Chang T, Vanle B, Dang J, Steiner AJ, Loera N, Abdelmesse M, Danovitch I, Ishak WW. Trazodone for Insomnia: A Systematic Review. *Innov Clin Neurosci*, 2017, 14(7-8), 24-34.

Juarascio A, Gooneratne NS, Cuellar N. Alternative Therapeutics for Sleep Disorders. U: *Therapy in Sleep Medicine*. Barkoukis TJ, Blumer JL, Lockley SW, Schenck CH, urednici, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2012, str. 126-139.

Kapalka GM. Sleep. U: *Nutritional and Herbal Therapies for Children and Adolescents*.

Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2011, str. 373-381, 1111.

Kava, 2016., <https://nccih.nih.gov/health/kava>, pristupljeno 09.02.2018.

Kovacic P, Somanathan R. Zolpidem, a clinical hypnotic that affects electronic transfer, alters synaptic activity through potential GABA receptors in the nervous system without significant free radical generation. *Oxid Med Cell Longev*, 2009, 2(1), 52-57.

Lavender, 2016., <https://nccih.nih.gov/health/lavender/atagance.htm>, pristupljeno 10.02.2018.

Lavender oil, 2013., http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Summary_of_assessment_report_for_the_public/2014/06/WC500168589.pdf, pristupljeno 10.02.2018.

Laurana wellness paketi, <http://laurana.wellness.hr/#paketi>, pristupljeno 26.03.2018.

Leganto, rotigotine, sažetak opisa svojstava lijeka, EMA, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002380/WC500107911.pdf, pristupljeno 23.03.2018.

Loše spavamo i na selu i u gradu: puno toga nam remeti san, 2015., <https://dnevnik.hr/vijesti/hrvatska/zloupotreba-lijekova-za-spavanje-stres-i-siromastvo-uzrokuje-teskih-nesanica---393585.html>, pristupljeno 15.01.2018.

Lubit RH, Bonds CL, Lucia MA. Sleep Disorders, objavljeno na <https://emedicine.medscape.com/article/287104-overview#a5>, 2015., pristupljeno 16.01.2018.

MacFarlane J, Morin CM, Montplaisir J. Hypnotics in insomnia: the experience of zolpidem. *Clin Ther*, 2014, 36(11), 1676-1701.

Marković S. Fitoaromaterapija. Zagreb, Centar Cedrus, 2005., str. 239-395.

Matijević Mikelić V., Morović S. Sindrom nemirnih nogu. *Fizikalna i rehabilitacijska medicina*, 2010, 93-100

Melatonin: In Depth, <https://nccih.nih.gov/health/melatonin>, pristupljeno 15.02.2018.

Melissa leaf, sažetak opisa svojstava lijeka, EMA http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Summary_of_assessment_report_for_the_public/2014/06/WC500168590.pdf, pristupljeno 05.02.2018.

Melissa officinalis, 2018., <https://www.rhs.org.uk/Plants/11040/Melissa-officinalis/Details>, pristupljeno 05.02.2018.

Mignot E, Hayduk R, Black J, Grumet FC, Guilleminault C. HLA DQB1*0602 is associated with cataplexy in 509 narcoleptic patients. *Sleep*, 2011, 20(11), 1012-1020.

Mihic SJ, Harris RA. Hypnotics and Sedatives. U: The Pharmacological Basis of Therapeutics. Burton LL, Chabner BA, Knollmann BC, urednici, New York, Mc Graw-Hill, 2011, str.457-480.

Möhler H, Fritschy JM, Rudolph U. A New Benzodiazepine Pharmacology. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 300, 2-8.

Monti JM, Boussard M, Olivera S, Labraga P, Alvarino F. The effect of midazolam on transient insomnia. *Eur J Clin Pharmacol*, 1993, 44(6), 525-527.

Neubauer DN. Tasimelteon for the treatment of non-24-hour sleep-wake disorder. *Drugs today*, 2015, 51(1), 29-35.

Nitrazepam, <http://www.druginfosys.com/drug.aspx?drugcode=518&type=1>, pristupljeno 15.03.2018.

Nitrazepam, 2018., <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4506#section=Top>, pristupljeno 15.03.2018.

Normabel 10 mg tablete, sažetak opisa svojstava lijeka <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Normabel-10-mg-tablete/11572/>, pristupljeno 15.03.2018.

Norman JL, Anderson SL. Novel class of medications, orexin receptor antagonists, in the treatment of insomnia- critical appraisal of suvorexant. *Nat Sci Sleep*, 2016, 8, 239-247.

Numient, levodopa/carbidopa, sažetak opisa svojstava lijeka, EMA, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002611/WC500197006.pdf, pristupljeno 23.03.2018.

Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Spence DW, Moscovitch A, Hardeland R, Brown GM, Cardinali DP. Ramelteon: a review of its therapeutic potential in sleep disorders. *Adv Ther*, 2009, 26(6), 613-626.

Passionflower, 2016, <https://nccih.nih.gov/health/passionflower>, pristupljeno 08.02.2018.

Passiflorae herba, 2016., http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Summary_of_assessment_report_for_the_public/2016/10/WC500213788.pdf, pristupljeno 08.02.2018.

Patat A, Paty I, Hindmarch I. Pharmacodynamic profile of Zaleplon, a new non-benzodiazepine hypnotic agent. *Hum Psychopharmacol*, 2001, 16, 369-392.

Puretić H., Pavliša G., Samaržija M. Opstruktivna apneja u spavanju. *Medix*, 2014, 191.

Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D. Sleep and Wakefulness. U: Neuroscience. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Katz LC, LaMantia AS, McNamara JO, Williams SM, urednici, Sunderland, Sinauer Associates, 2001

Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmakologija. Zagreb, Golden marketing, 2006, str. 515-524.

Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR, Greenblatt DJ. Midazolam: pharmacology and uses. *Anesthesiology*, 1985, 62(3), 310-324.

Ritter JM, Lewis LD, Mant TKG, Ferro A. Hypnotics and Anxiolytics. U: A Textbook of Clinical Pharmacology and Therapeutics. Purdy S., Tod J, urednici, London, Hodder Arnold, 2008, str.105-109.

Robinson L, Smith M, Segal R. Insomnia, objavljeno na <https://www.helpguide.org/articles/sleep/insomnia-causes-and-cures.htm>, 2018., pristupljeno 15.03.2018.

Rondanelli M, Opizzi A, Monteferrario F, Antonello N, Manni R, Klersy C. The effect of melatonin, magnesium, and zinc on primary insomnia in long-term care facility residents in Italy: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Am Geriatr Soc*, 2010, 59(1), 82-90.

Rosen AS, Fournié P, Darwish M, Danjou P, Troy SM. Zaleplon pharmacokinetics and absolute bioavailability. *Biopharm Drug Dispos*, 1999, 20(3), 171-175.

Rozerem, 2018, <https://www.drugs.com/monograph/rozerem.html>, pristupljeno 27.02.2018.

Salva P, Costa J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem. Therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet*, 1995, 29(3), 142-153.

Samsung predstavio SleepSense, osobni uređaj za unaprjeđenje kvalitete spavanja, 2015., <http://www.samsung.com/hr/news/global/samsung-predstavio-sleepsense-osobni-uredaj-za-unaprjeđenje-kvalitete-spavanja/>, pristupljeno 26.03.2018.

Sanval 10 mg filmom obložene tablete <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Sanval-10-mg-filmom-oblozene-tablete/12536/>, pristupljeno 19.03.2018.

Savard J. Insomnia. *Supportive Oncology*, 2011

Scammell TE, Winrow CJ. Orexin receptors: pharmacology and therapeutic opportunities. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2011, 51, 243-266.

Schaffner W, Ljekovito bilje: kompendij. Rijeka, Leo commerce, 1999.

Schiller H, Forster A, Vonhoff C, Hegger M, Biller A, Winterhoff H. Sedating effects of *Humulus lupulus* L. extracts. *Phytomedicine*, 2006, 13(8), 535-541

Siebern AT, Suh S, Nowakowski S. Non-pharmacological Treatment of Insomnia. *Neurotherapeutics*, 2012, 9(4), 717-727.

Srinivasan V, Brzezinski A, Pandi-Perumal SR, Spence DW, Cardinali DP, Brown GM. Melatonin agonists in primary insomnia and depression-associated insomnia: are they superior to sedative-hypnotics? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2011, 35(4), 913-923.

Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Trahkt I, Spence DW, Poeggeler B, Hardeland R, Cardinali DP. Melatonin and melatonergic drugs on sleep: possible mechanisms of action. *Int J Neurosci*, 2009, 119(6), 821-846.

Sleep Disorders and Complementary Health Approaches: What the Science Says, <https://nccih.nih.gov/health/providers/digest/sleep-disorders-science>, pristupljeno 20.02.2018.
Therapy for Sleep Disorders, 2018., <https://www.helpguide.org/articles/sleep/therapy-for-sleep-disorders.htm?pdf=true>, pristupljeno 15.03.2018.

Thorpy MJ. Classification of Sleep Disorders. *Neurotherapeutics*, 2012, 9(4), 687-701.

Trittico 75 mg tablete s produljenim oslobađanjem, sažetak opisa svojstava lijeka <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Trittico-75-mg-tablete-s-produljenim-oslobadanjem/12659/>, pristupljeno 25.03.2018.

Twelve Simple Tips to Improve Your Sleep, 2007., <http://healthysleep.med.harvard.edu/healthy/getting/overcoming/tips>, pristupljeno 15.03.2018.

Uzun S, Kozumplik O, Jakovljević M, Sedić B. Side effects of treatment with benzodiazepines. *Psychiatr Danub*, 2010, 22(1), 90-93.

Valerian, 2016., <https://nccih.nih.gov/health/valerian>, pristupljeno 04.02.2018.

Valerian, 2013., <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Valerian-HealthProfessional/>, pristupljeno 04.02.2018.

Valerianae radix, 2016., http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Summary_of_assessment_report_for_the_public/2016/04/WC500205467.pdf, pristupljeno 05.04.2018.

Vigifinil 100 mg tablete, sažetak opisa svojstava lijeka, <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Vigifinil-100-mg-tablete/13140/>, pristupljeno 25.03.2018.

Vural EM, van Munster BC, de Rooij SE. Optimal dosages for melatonin supplementation therapy in older adults: a systematic review of current literature. *Drugs Aging*, 2014, 31(6), 441-451.

Weiss J, Sauer A, Frank A, Unger M. Extracts and kavalactones of *Piper methysticum* G. Forst (kava-kava) inhibit P-glycoprotein in vitro. *Drug Metab Dispos*, 2005, 33(11), 1580-1583.

Zaleplon capsule, 2016., <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=57a1a11d-7767-4caf-b98a-75d7561d9165>, pristupljeno 19.03.2018.

Zanoli P, Zavatti M. Pharmacognostic and pharmacological profile of *Humulus lupulus* L. *J Ethnopharmacol*, 2008, 116(3), 383-396.

7. SAŽETAK

Poremećaji spavanja, posebice nesanica, su jedni od najčešćih tegoba suvremenog društva. S ciljem ublažavanja blagih do umjerenih simptoma, pacijenti posežu za biljnim ljekovitim pripravcima, dok za ozbiljnije poremećaje liječnik propisuje farmakološku terapiju. Pridržavanje nefarmakoloških mjera i higijene spavanja ključno je za uklanjanje svih vrsta simptoma. Za potrebe ovog rada provedeno je anketno istraživanje među magistrima farmacije. Rad daje pregled nefarmakoloških savjeta, učinkovitih biljnih i OTC pripravaka te farmakološke terapije za liječenje nekih vrsta poremećaja spavanja- nesanice, sindroma nemirnih nogu, noćne apneje, narkolepsije, hodanja u snu, poremećaja cirkadijalnog ritma budnosti i spavanja u potpuno slijepih odraslih osoba. Farmaceut kao dio zdravstvenog tima, najdostupnija je osoba pacijentima za savjetovanje o navedenim poremećajima i njihovim mogućnostima liječenja.

7. SUMMARY

Sleep disorders, especially insomnia, are one of the most common hardship of modern society. With the goal of reduction mild to moderate symptoms, patients take herbal remedies, and for reduction some serious disorders doctors prescribe pharmacological therapy. Compliance with non-pharmacological methods and sleep hygiene is crucial to remove all types of symptoms. For the purposes of this paper was conducted a survey among masters of pharmacy. This paper reviews non-pharmacological methods, effective herbal and OTC remedies, and pharmacological therapy for treatment some of sleep disorders- insomnia, restless leg syndrome, sleep apnea, narcolepsy, somnambulism, disorder of circadian rhythm sleep-wake in totally blind people. Pharmacist as member of health care team, is the most available person to patients for consultation about above disorders and their possibilities of treatment.

8. PRILOZI

ANKETA- MOGUĆNOSTI INTERVENCIJE MAGISTARA FARMACIJE U LIJEČENJU POREMEĆAJA SPAVANJA

Ova anketa provodi se s ciljem prikupljanja podataka za izradu diplomskog rada na temu „Liječenje poremećaja spavanja“. Diplomski rad prijavljen je na Zavodu za farmakologiju Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pod vodstvom izv.prof. dr. sc. Lidije Bach-Rojecky.

1. Koliko često Vam se pacijenti žale na bilo kakvu vrstu poremećaja spavanja?

Svakodnevno_____

Više puta tjedno_____

Jednom tjedno_____

Jednom mjesečno_____

Rjeđe od jednom mjesečno_____

2. Na koje poremećaje se žale?

Nesanica_____

Isprekidan san_____

Sindrom nemirnih nogu_____

Noćna apneja_____

Mjesečarenje_____

Narkolepsija_____

Potpuno slijepe osobe s poremećajem ciklusa spavanje-budnost_____

3. Koliko dugo navedeni poremećaji traju?

Dani_____

Tjedni_____

Mjeseci_____

Godine_____

4. Koje dobne skupine pacijenata se najčešće žale?

Djeca 0-18 godina_____

Mladi 19-30 godina_____

Odrasli 30-65 godina_____

Žene u menopauzi_____

Stariji od 65 godina_____

5. Koja spolna skupina se više žali na poremećaje spavanja?

Žene (koje dobi)_____

Muškarci (koje dobi)_____

6. Ukoliko Vas pitaju za savjet, što im preporučate?

Nefarmakološke mjere (navesti koje)

Biljne preparate iz OTC režima _____

1. Na bazi valerijane_____

2. Na bazi matičnjaka_____

3. Na bazi_hmelja_____

4. Na bazi melatonina_____

Pomoć potražiti kod liječnika_____

Nešto drugo_____

7. Koje lijekove liječnici najviše propisuju za liječenje poremećaja spavanja?

Benzodiazepini

1. Diazepam (Apaurin, Diazepam, Normabel, Dalpam)_____

2. Midazolam (Dormicum, Midazolam)_____

3. Nitrazepam (Cerson)_____

4. Flurazepam (Fluzepam)_____

5. Ostali benzodiazepini (navesti koji)_____

Z-lijekovi

1. Zolpidem (Lunata, Sanval, Zolsana)_____

2. Zaleplon (Zan)_____

Metilfenidat (Concerta)_____

Melatonin (Circadin)_____

Tasimelteon (Hetlioz)_____

8. Vaše mišljenje o farmakološkom liječenju nesanice?

Je li opravdana primjena farmakoterapije?_____

Koliko dugo se može provoditi sigurno farmakološko liječenje?_____

Mogu li lijekovi uzrokovati navikavanje? (ako je pozitivan odgovor, navesti kod kojih je lijekova najveći rizik) _____

Što smatrate najvećim nedostatkom/nedostacima lijekova za liječenje nesanice?

9. Vaše mišljenje o biljnim lijekovima/dodacima prehrani za liječenje nesanice?

Jesu li učinkoviti?_____

Jesu li sigurni?_____

Posebne mjere upozorenja za pacijente?

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Zavod za farmakologiju
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

MOGUĆNOSTI LIJEČENJA POREMEĆAJA SPAVANJA

Martina Majstorović

SAŽETAK

Poremećaji spavanja, posebice nesanica, su jedni od najčešćih tegoba suvremenog društva. S ciljem ublažavanja blagih do umjerenih simptoma, pacijenti posežu za biljnim ljekovitim pripravcima, dok za ozbiljnije poremećaje liječnik propisuje farmakološku terapiju. Pridržavanje nefarmakoloških mjera i higijene spavanja ključno je za uklanjanje svih vrsta simptoma. Za potrebe ovog rada provedeno je anketno istraživanje među magistrima farmacije. Rad daje pregled nefarmakoloških savjeta, učinkovitih biljnih i OTC pripravaka te farmakološke terapije za liječenje nekih vrsta poremećaja spavanja- nesanice, sindroma nemirnih nogu, noćne apneje, narkolepsije, hodanja u snu, poremećaja cirkadijalnog ritma budnosti i spavanja u potpuno slijepih odraslih osoba. Farmaceut kao dio zdravstvenog tima, najdostupnija je osoba pacijentima za savjetovanje o navedenim poremećajima i njihovim mogućnostima liječenja.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 75 stranica, 20 grafičkih prikaza, 0 tablica i 111 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Poremećaji spavanja, nesanica, nefarmakološke metode, valerijana, matičnjak, hmelj, benzodiazepini, Z-lijekovi, suvoreksant

Mentor: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.
Dr. sc. Višnja Drinovac-Vlah, viši asistent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.
Dr. sc. Željka Vanić, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: svibanj 2018.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Department of pharmacology
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

POSSIBILITIES OF TREATMENT OF SLEEP DISORDERS

Martina Majstorović

SUMMARY

Sleep disorders, especially insomnia, are one of the most common disorders of modern society. With the goal of reduction mild to moderate symptoms, patients take herbal remedies, and for reduction some serious disorders doctors prescribe pharmacological therapy. Compliance with non-pharmacological methods and sleep hygiene is crucial to remove all types of symptoms. For the purposes of this paper was conducted a survey among masters of pharmacy. This paper reviews non-pharmacological methods, effective herbal and OTC remedies, and pharmacological therapy for treatment some of sleep disorders- insomnia, restless leg syndrome, sleep apnea, narcolepsy, somnambulism, disorder of circadian rhythm sleep-wake in totally blind people. Pharmacist as member of health care team, is the most available person to patients for consultation about above disorders and their possibilities of treatment.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 75 pages, 20 figures, 0 tables and 111 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Sleep disorders, insomnia, non-pharmacological methods, valerian, melissa, hop, benzodiazepines, Z-drugs, suvorexant

Mentor: **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Višnja Drinovac-Vlah, Ph.D. Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Željka Vanić, Ph.D. Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: May 2018.